

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/004266

International filing date: 04 March 2005 (04.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-061555  
Filing date: 05 March 2004 (05.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 07 July 2005 (07.07.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 4 年 3 月 5 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 0 6 1 5 5 5

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号  
J P 2 0 0 4 - 0 6 1 5 5 5  
The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

出 願 人  
Applicant(s): 大正製薬株式会社

2 0 0 5 年 6 月 1 5 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】	特許願
【整理番号】	DA-03631
【特記事項】	特許法第36条の2第1項の規定による特許出願
【提出日】	平成16年 3月 5日
【あて先】	特許庁長官殿
【国際特許分類】	C07D419/00
【発明者】	
【住所又は居所】	ベルギー国、ビールセ、トウルンハウトセヴェク 30、ヤンセン ファル マソーティカ エヌ．ヴィー．内
【氏名】	フランソワーズ ピー．ビスショフ
【発明者】	
【住所又は居所】	ベルギー国、ビールセ、トウルンハウトセヴェク 30、ヤンセン ファル マソーティカ エヌ．ヴィー．内
【氏名】	リュド イー．ジェイ．ケニス
【発明者】	
【住所又は居所】	ベルギー国、ビールセ、トウルンハウトセヴェク 30、ヤンセン ファル マソーティカ エヌ．ヴィー．内
【氏名】	ミリエル ブラケン
【発明者】	
【住所又は居所】	ベルギー国、ビールセ、トウルンハウトセヴェク 30、ヤンセン ファル マソーティカ エヌ．ヴィー．内
【氏名】	ガストン エス．エム．ディールス
【発明者】	
【住所又は居所】	東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
【氏名】	中里 篤郎
【特許出願人】	
【識別番号】	000002819
【氏名又は名称】	大正製薬株式会社
【代理人】	
【識別番号】	100066692
【弁理士】	
【氏名又は名称】	浅村 皓
【選任した代理人】	
【識別番号】	100072040
【弁理士】	
【氏名又は名称】	浅村 肇
【選任した代理人】	
【識別番号】	100107504
【弁理士】	
【氏名又は名称】	安藤 克則
【選任した代理人】	
【識別番号】	100102897
【弁理士】	
【氏名又は名称】	池田 幸弘
【手数料の表示】	
【予納台帳番号】	002901
【納付金額】	35,000円
【提出物件の目録】	
【物件名】	外国語特許請求の範囲 1
【物件名】	外国語明細書 1

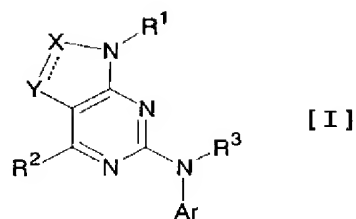


【書類名】	翻訳文提出書
【整理番号】	DA-03631
【提出日】	平成16年 5月 6日
【あて先】	特許庁長官殿
【出願の表示】	
【出願番号】	特願2004- 61555
【特許出願人】	
【識別番号】	000002819
【氏名又は名称】	大正製薬株式会社
【代理人】	
【識別番号】	100066692
【弁理士】	
【氏名又は名称】	浅村 皓
【確認事項】	本書に添付した翻訳文は、外国語書面出願の願書に添付して提出した外国語特許請求の範囲、外国語明細書及び外国語要約書に記載した事項を過不足なく適正な日本語に翻訳したものである。
【提出物件の目録】	
【物件名】	外国語特許請求の範囲の翻訳文 1
【物件名】	外国語明細書の翻訳文 1
【物件名】	外国語要約書の翻訳文 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

式【I】



【式中、

$R^1$  は  $C_{1-9}$  アルキル基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキル基、ジ ( $C_{3-7}$  シクロアルキル)  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキル基、ジ ( $C_{1-6}$  アルコキシ)  $C_{1-6}$  アルキル基、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル基、シアノ  $C_{1-6}$  アルキル基、カルバモイル  $C_{1-6}$  アルキル基、ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、アリール  $C_{1-6}$  アルキル基又はヘテロアリール  $C_{1-6}$  アルキル基であり、

$R^2$  は水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基であり、

$R^3$  は水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基であり、

XとYの間の結合は単結合又は二重結合であり、

ここで、(1) XとYの間の結合が単結合であるとき、Xは  $CR^4R^5$  又は  $C=O$  であり、Yは  $CR^6R^7$ 、 $C=O$ 、 $C=N-OR^8$  又は  $C=CH-R^9$  であり、(2) X及びYの間の結合が二重結合であるとき、Xは  $CR^{10}$ 、Yは  $CR^{11}$  であり、

$R^4$  及び  $R^5$  は同一又は異なってそれぞれ水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基であり、

$R^6$  及び  $R^7$  は同一又は異なってそれぞれ水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-6}$  シクロアルキル基、 $C_{1-6}$  アルケニル基、 $C_{1-6}$  アルキニル基、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ基、ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ  $C_{2-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ基、 $C_{3-6}$  シクロアルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、ヘテロアリールカルボニルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニル基又は  $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニルアミノ基であるか、又は、 $R^6$  及び  $R^7$  は一緒になって  $C_{3-6}$  シクロアルキル基を形成し、

$R^8$  は水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基であり、

$R^9$  は  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-6}$  シクロアルキル基又はヘテロアリール基であり、ここで、上述のヘテロアリール基は任意に  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されてもよく、

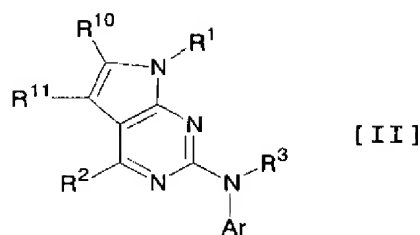
$R^{10}$  は水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基であり、

$R^{11}$  は水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基又はジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ  $C_{1-6}$  アルキル基であり、

Arは無置換又は同一もしくは異なってハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、フルオロメトキシ基及び  $-N(R^{12})R^{13}$  (ここで  $R^{12}$  及び  $R^{13}$  は同一又は異なってそれぞれ独立して水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基である。) からなる群から選ばれる一つ又はそれ以上の基で置換されているアリール基又はヘテロアリール基である。】で表されるピロロピリミジン誘導体、それぞれの異性体、ラセミ体又はラセミ体でない異性体の混合物、またはその医薬上許容される塩及びその水和物。

【請求項 2】

式【II】



【式中、

$R^1$  は  $C_{1-9}$  アルキル基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキル基、ジ ( $C_{3-7}$  シクロアルキル)  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキル基、ジ ( $C_{1-6}$  アルコキシ)  $C_{1-6}$  アルキル基、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル基、シアノ  $C_{1-6}$  アルキル基、カルバモイル  $C_{1-6}$  アルキル基、ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、アリール  $C_{1-6}$  アルキル基又はヘテロアリール  $C_{1-6}$  アルキル基であり、

$R^2$  は水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基であり、

$R^3$  は水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基であり、

$R^{10}$  は水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基であり、

$R^{11}$  は水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基又はジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ  $C_{1-6}$  アルキル基であり、

Ar は無置換又は同一もしくは異なってハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、フルオロメトキシ基及び  $-N(R^{12})R^{13}$  (ここで  $R^{12}$  及び  $R^{13}$  は同一又は異なってそれぞれ独立して水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基である。) からなる群から選ばれる一つ又はそれ以上の基で置換されているアリール基又はヘテロアリール基である。】で表される請求項 1 に記載のピロロピリミジン誘導体、それぞれの異性体、ラセミ体又はラセミ体でない異性体の混合物、またはその医薬上許容される塩及びその水和物。

#### 【請求項 3】

式【I I】において、 $R^1$  は  $C_{1-9}$  アルキル基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキル基、ジ ( $C_{3-7}$  シクロアルキル)  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキル基、ジ ( $C_{1-6}$  アルコキシ)  $C_{1-6}$  アルキル基又はアリール  $C_{1-6}$  アルキル基であり、 $R^{11}$  は水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基であり、Ar は無置換又は同一もしくは異なってハロゲン原子、 $C_{1-3}$  アルキル基、 $C_{1-3}$  アルコキシ基、 $C_{1-3}$  アルキルチオ基、トリフルオロメチル基及び  $-N(R^{12})R^{13}$  (ここで  $R^{12}$  及び  $R^{13}$  は同一又は異なってそれぞれ独立して水素原子又は  $C_{1-3}$  アルキル基である。) からなる群から選ばれる一つ又はそれ以上の基で置換されているフェニル基であり、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{10}$  は請求項 2 と同義である。】で表される請求項 2 に記載のピロロピリミジン誘導体、それぞれの異性体、ラセミ体又はラセミ体でない異性体の混合物、またはその医薬上許容される塩及びその水和物。

#### 【請求項 4】

請求項 1 ～ 3 に記載のピロロピリミジン誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物を活性成分として含有する C R F 受容体拮抗物質。

#### 【請求項 5】

請求項 1 ～ 3 に記載のピロロピリミジン誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物の C R F 受容体拮抗物質を製造するための使用。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ピロロピリミジン誘導体

【技術分野】

【０００１】

本発明は、うつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症、過敏性腸症候群、睡眠障害、てんかん、皮膚炎、統合失調症などCorticotropin Releasing Factor (C R F) が関与しているとされる疾患の治療剤に関する。

【背景技術】

【０００２】

C R F は 4 1 個のアミノ酸から成るホルモンであり (Science, 213, 1394-1397, 1981; J. Neurosci., 7, 88-100, 1987)、ストレスに対する生体反応の中核的役割を果たしていることが示唆されている (Cell. Mol. Neurobiol., 14, 579-588, 1994; Endocrinol., 132, 723-728, 1994; Neuroendocrinol. 61, 445-452, 1995)。C R F は視床下部一下垂体一副腎系を介して末梢の免疫系、交感神経系に作用する経路と中枢神経系において神経伝達物質として機能する 2 つの経路がある (in Corticotropin Releasing Factor: Basic and Clinical Studies of a Neuropeptide, pp 29-52, 1990)。下垂体除去ラット及び正常ラットに C R F を脳室内投与すると両ラットで不安様症状 (Pharmacol. Rev., 43, 425-473, 1991; Brain Res. Rev., 15, 71-100, 1990) が惹起される。すなわち、C R F は視床下部一下垂体一副腎系に対する関与と中枢神経系において神経伝達物質として機能する経路が考えられる。

【０００３】

C R F が関与した疾患は 1 9 9 1 年 Owens 及び Nemeroff の総説 (Pharmacol. Rev., 43, 425-474, 1991) にまとめられている。すなわち、うつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、炎症、免疫関連疾患などに C R F が関与している。最近ではてんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷にも C R F が関与していることが報告されている (Brain Res. 545, 339-342, 1991; Ann. Neurol. 31, 48-498, 1992; Dev. Brain Res. 91, 245-251, 1996; Brain Res. 744, 166-170, 1997)。従って、C R F 受容体拮抗薬はこれら疾患の治療剤として有用である。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００４】

本発明の目的は、うつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症、過敏性腸症候群、睡眠障害、てんかん、皮膚炎、統合失調症など、C R F が関与しているとされる疾患の治療剤又は予防剤に有効な C R F 拮抗薬を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【０００５】

本発明者らはピロロピリミジン誘導体について鋭意検討した結果、それらが C R F 受容体に高い親和性を有することを見出し、本発明を完成した。

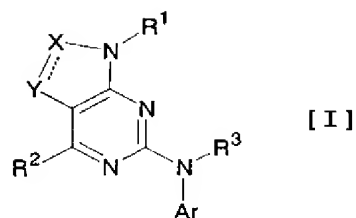
【０００６】

本発明はピロロピリミジン誘導体であり、以下、本発明を説明する。

【０００７】

式 [ I ]





【式中、

$R^1$  は  $C_1-9$  アルキル基、 $C_3-7$  シクロアルキル基、 $C_3-7$  シクロアルキル  $C_1-6$  アルキル基、ジ ( $C_3-7$  シクロアルキル)  $C_1-6$  アルキル基、 $C_1-6$  アルコキシ  $C_1-6$  アルキル基、ジ ( $C_1-6$  アルコキシ)  $C_1-6$  アルキル基、ヒドロキシ  $C_1-6$  アルキル基、シアノ  $C_1-6$  アルキル基、カルバモイル  $C_1-6$  アルキル基、ジ ( $C_1-6$  アルキル) アミノ  $C_1-6$  アルキル基、アリール  $C_1-6$  アルキル基又はヘテロアリール  $C_1-6$  アルキル基であり、

$R^2$  は水素原子又は  $C_1-6$  アルキル基であり、

$R^3$  は水素原子又は  $C_1-6$  アルキル基であり、

XとYの間の結合は単結合又は二重結合であり、

ここで、(1) XとYの間の結合が単結合であるとき、Xは  $CR^4R^5$  又は  $C=O$  であり、Yは  $CR^6R^7$ 、 $C=O$ 、 $C=N-OR^8$  又は  $C=CH-R^9$  であり、(2) X及びYの間の結合が二重結合であるとき、Xは  $CR^{10}$ 、Yは  $CR^{11}$  であり、

$R^4$  及び  $R^5$  は同一又は異なってそれぞれ水素原子又は  $C_1-6$  アルキル基であり、

$R^6$  及び  $R^7$  は同一又は異なってそれぞれ水素原子、 $C_1-6$  アルキル基、 $C_3-6$  シクロアルキル基、 $C_1-6$  アルケニル基、 $C_1-6$  アルキニル基、ヒドロキシ基、 $C_1-6$  アルキルアミノ基、ジ ( $C_1-6$  アルキル) アミノ基、ジ ( $C_1-6$  アルキル) アミノ  $C_2-6$  アルキル基、 $C_1-6$  アルキルカルボニルアミノ基、 $C_3-6$  シクロアルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、ヘテロアリールカルボニルアミノ基、 $C_1-6$  アルキルアミノカルボニル基又は  $C_1-6$  アルキルアミノカルボニルアミノ基であるか、又は、 $R^6$  及び  $R^7$  は一緒になって  $C_3-6$  シクロアルキル基を形成し、

$R^8$  は水素原子又は  $C_1-6$  アルキル基であり、

$R^9$  は  $C_1-6$  アルキル基、 $C_3-6$  シクロアルキル基又はヘテロアリール基であり、ここで、上述のヘテロアリール基は任意に  $C_1-6$  アルキル基で置換されてもよく、

$R^{10}$  は水素原子又は  $C_1-6$  アルキル基であり、

$R^{11}$  は水素原子又は  $C_1-6$  アルキル基又はジ ( $C_1-6$  アルキル) アミノ  $C_1-6$  アルキル基であり、

Arは無置換又は同一もしくは異なってハロゲン原子、 $C_1-6$  アルキル基、 $C_3-7$  シクロアルキル基、 $C_2-6$  アルケニル基、 $C_2-6$  アルキニル基、 $C_1-6$  アルコキシ基、 $C_1-6$  アルキルチオ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、フルオロメトキシ基及び  $-N(R^{12})R^{13}$  (ここで  $R^{12}$  及び  $R^{13}$  は同一又は異なってそれぞれ独立して水素原子又は  $C_1-6$  アルキル基である。) からなる群から選ばれる一つ又はそれ以上の基で置換されているアリール基又はヘテロアリール基である。】で表されるピロロピリミジン誘導体、それぞれの異性体、ラセミ体又はラセミ体でない異性体の混合物、またはその医薬上許容される塩及びその水和物。

#### 【0008】

本明細書で用いられる用語は以下の意味を有する。

「 $C_1-9$  アルキル基」とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1~9個のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル、ペンチル基、イソペンチル基、1-メチルブチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-エチルプロピル基、1-エチルブチル基、1, 3

ジメチルブチル基、1-プロピルブチル基、1-プロピルペンチル基、1-ブチルペンチル基等である。

「C<sub>3</sub>—7シクロアルキル基」とは炭素数3～7の環状アルキル基を示し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等である。

「C<sub>3</sub>—7シクロアルキルC<sub>1</sub>—6アルキル基」とは上述のC<sub>3</sub>—7シクロアルキル基を置換基として有する置換C<sub>1</sub>—6アルキル基であり、例えば、シクロプロピルメチル基、1-シクロプロピルエチル基、1-シクロブチルエチル基、1-シクロペンチルエチル基、2-シクロプロピルエチル基、2-シクロブチルエチル基、2-シクロペンチルエチル基、1-シクロプロピルプロピル基、1-シクロブチルプロピル基、1-シクロペンチルプロピル基、1-シクロプロピルメチルプロピル基、1-シクロプロピルメチルブチル基等である。

#### 【0009】

「ジ(C<sub>3</sub>—7シクロアルキル)C<sub>1</sub>—6アルキル基」とは上述のC<sub>3</sub>—7シクロアルキル基を二個置換基として有する置換C<sub>1</sub>—6アルキル基であり、例えば、ジ(シクロプロピル)メチル基、ジ(シクロブチル)メチル基、ジ(シクロペンチル)メチル基等である。

「C<sub>1</sub>—6アルコキシ基」とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～6個のアルコキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロピルオキシ基、ブトキシ基、イソブチルオキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基等である。

「C<sub>1</sub>—6アルコキシC<sub>1</sub>—6アルキル基」とは上述のC<sub>1</sub>—6アルコキシ基を置換基として有する置換C<sub>1</sub>—6アルキル基を示し、例えばメトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、1-メトキシメチルプロピル基、1-メトキシメチルブチル基等である。

「ジ(C<sub>1</sub>—6アルコキシ)C<sub>1</sub>—6アルキル基」とは上述のC<sub>1</sub>—6アルコキシ基を2個置換基として有する置換C<sub>1</sub>—6アルキル基を示し、例えば2,3-ジ(メトキシ)プロピル基、2-メトキシ-1-メトキシメチルエチル基、2,4-(ジエトキシ)ペンチル基等である。

#### 【0010】

「ヒドロキシC<sub>1</sub>—6アルキル基」とはヒドロキシ基を有する置換C<sub>1</sub>—6アルキル基を示し、例えばヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基、1-ヒドロキシメチルプロピル基、1-ヒドロキシメチルブチル基、1-ヒドロキシメチル-3-メチルブチル基等である。

「シアノC<sub>1</sub>—6アルキル基」とはシアノ基を有する置換C<sub>1</sub>—6アルキル基を示し、例えばシアノメチル基、1-シアノエチル基、2-シアノエチル基、1-シアノプロピル基、1-シアノブチル基、5-シアノペンチル基、2-シアノ-1-エチルエチル基、1-シアノメチルブチル基、1-シアノ-3-メチルブチル基、1-シアノメチル-3-メチルブチル基等である。

「カルバモイルC<sub>1</sub>—6アルキル基」とはカルバモイル基を有する置換C<sub>1</sub>—6アルキル基を示し、例えばカルバモイルメチル基、1-カルバモイルエチル基、2-カルバモイルエチル基、1-カルバモイルプロピル基、1-カルバモイルブチル基、5-カルバモイルペンチル基、1-カルバモイル-3-メチルブチル基、1-カルバモイルメチルブチル基、1-カルバモイルメチルプロピル基、1-カルバモイルメチル-3-メチルブチル基等である。

#### 【0011】

「ジ(C<sub>1</sub>—6アルキル)アミノ基」とは上述のC<sub>1</sub>—6アルキル基を二個有するアミノ基を示し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基等である。

「ジ(C<sub>1</sub>—6アルキル)アミノC<sub>1</sub>—6アルキル基」とは上述のジ(C<sub>1</sub>—6アルキル)アミノ基を有する置換C<sub>2</sub>—6アルキル基であり、例えば2-ジメチルアミノエチル基、3-ジメチルアミノプロピル基等である。

「アリール基」とは少なくとも一つの芳香族環を有する炭素数6～12の単環もしくは二環性の基であり、例えばフェニル基、ナフチル基等である。

「アリールC<sub>1</sub>—6アルキル基」とは上述のアリール基を有する置換C<sub>1</sub>—6アルキル基であり、例えばベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基等である。

#### 【0012】

「ヘテロアリール基」とは同一又は異なって窒素、酸素及び硫黄から選ばれる1～4個の原子を含む芳香族環を少なくとも1つ有する環原子数5～12の単環もしくは二環性の基であり、例えばピリジル基、ピリミジニル基、イミダゾリル基、フリル基、チエニル基、キノリル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、キノキサリニル基、ベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾリル基、ベンゾ[1, 2, 5]オキサジアゾリル基等である。

「ヘテロアリールC<sub>1</sub>—6アルキル基」とは上述のヘテロアリール基を有する置換C<sub>1</sub>—6アルキル基であり、例えばピリジン-2-イルメチル基、ピリジン-3-イルメチル基、ピリジン-4-イルメチル基等である。

「C<sub>2</sub>—6アルケニル基」とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素数2～6個のアルケニル基を示し、例えばビニル基、イソプロペニル基、アリル基等である。

「C<sub>2</sub>—6アルキニル基」とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素数2～6個のアルキニル基を示し、例えばエチニル基、プロパー-1-イニル基、プロパー-2-イニル基等である。

「C<sub>1</sub>—6アルキルアミノ基」とは上述のC<sub>1</sub>—6アルキル基を有する置換アミノ基を示し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基等である。

「C<sub>1</sub>—6アルキルカルボニルアミノ基」とはC<sub>1</sub>—6アルキルカルボニル基を有する置換アミノ基を示し、例えばアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、3-メチルブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、n-ブチルアミノ基等である。

「C<sub>3</sub>—6シクロアルキルカルボニルアミノ基」とはC<sub>3</sub>—6シクロアルキルカルボニル基を有する置換アミノ基を示し、例えばシクロプロパンカルボニルアミノ基、シクロブタンカルボニルアミノ基、シクロペンタンカルボニルアミノ基等である。

「アリールカルボニルアミノ基」とは上述のアリール基を有する置換アミノ基を示し、例えばフェニルカルボニルアミノ基等である。

「ヘテロアリールカルボニルアミノ基」とは上述のヘテロアリール基を有する置換アミノ基を示し、(フラン-2-カルボニル)アミノ基、(ピリジン-2-カルボニル)アミノ基、(ピリジン-3-カルボニル)アミノ基、(ピリジン-4-カルボニル)アミノ基等である。

#### 【0013】

「C<sub>1</sub>—6アルキルアミノカルボニル基」とは上述のC<sub>1</sub>—6アルキル基を置換基として有するアミノカルボニル基を示し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、2-イソプロピルカルバモイル基等である。

「C<sub>1</sub>—6アルキルアミノカルボニルアミノ基」とは上述のC<sub>1</sub>—6アルキル基を置換基として有するアミノカルボニルアミノ基を示し、例えば3-メチルウレイド基、3-エチルウレイド基、3-プロピルウレイド基、3-イソプロピルウレイド基等である。

「ハロゲン原子」とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

「C<sub>1</sub>—6アルキルチオ基」とは炭素数1～6の直鎖状又は分岐鎖状のアルキルチオ基を示し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等である。

#### 【0014】

「無置換又は同一もしくは異なってハロゲン原子、C<sub>1</sub>—6アルキル基、C<sub>3</sub>—7シクロアルキル基、C<sub>2</sub>—6アルケニル基、C<sub>2</sub>—6アルキニル基、C<sub>1</sub>—6アルコキシ基、C<sub>1</sub>—6アルキルチオ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、フルオロメトキシ基及び-N(R<sup>1</sup><sub>2</sub>)R<sup>1</sup><sub>3</sub>(ここでR<sup>1</sup><sub>2</sub>及びR<sup>1</sup><sub>3</sub>は同一又は異なってそれぞれ独立して水素原子又はC<sub>1</sub>—6アルキル基である。

）からなる群から選ばれる一つ又はそれ以上の基で置換されているアリール基又はヘテロアリール基」とは、例えば2,4-ジメチルフェニル基、2,6-ジメチルフェニル基、2,4-ジブプロモフェニル基、2-ブプロモ-4-イソプロピルフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、2,6-ジクロロフェニル基、2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル基、4-メトキシ-2-メチルフェニル基、2-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル基、4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル基、2,4,6-トリメチルフェニル基、4-ブプロモ-2,6-ジメチルフェニル基、4-ブプロモ-2,6-ジエチルフェニル基、4-クロロ-2,6-ジメチルフェニル基、2,4,6-トリブプロモフェニル基、2,4,5-トリブプロモフェニル基、2,4,6-トリクロロフェニル基、2,4,5-トリクロロフェニル基、4-ブプロモ-2,6-ジクロロフェニル基、6-クロロ-2,4-ジブプロモフェニル基、2,4-ジブプロモ-6-フルオロフェニル基、2,4-ジブプロモ-6-メチルフェニル基、2,4-ジブプロモ-6-メトキシフェニル基、2,4-ジブプロモ-6-メチルチオフェニル基、2,6-ジブプロモ-4-イソプロピルフェニル基、2,6-ジブプロモ-4-トリフルオロメチルフェニル基、2-ブプロモ-4-トリフルオロメチルフェニル基、4-ブプロモ-2-クロロフェニル基、2-ブプロモ-4-クロロフェニル基、4-ブプロモ-2-メチルフェニル基、4-クロロ-2-メチルフェニル基、2,4-ジメトキシフェニル基、2,6-ジメチル-4-メトキシフェニル基、4-クロロ-2,6-ジブプロモフェニル基、4-ブプロモ-2,6-ジフルオロフェニル基、2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル基、2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル基、2,6-ジブプロモ-4-トリフルオロメトキシフェニル基、2-クロロ-4,6-ジメチルフェニル基、2-ブプロモ-4,6-ジメトキシフェニル基、2-ブプロモ-4-イソプロピル-6-メトキシフェニル基、2,4-ジメトキシ-6-メチルフェニル基、6-ジメチルアミノ-4-メチルピリジン-3-イル基、2-クロロ-6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル基、2-クロロ-6-トリフルオロメトキシピリジン-3-イル基、2-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル基、6-メトキシ-2-トリフルオロメチルピリジン-3-イル基、2-クロロ-6-ジフルオロメチルピリジン-3-イル基、6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル基、2,6-ジメトキシピリジン-3-イル基、4,6-ジメチル-2-トリフルオロメチルピリミジン-5-イル基、2-ジメチルアミノ-6-メチルピリジン-3-イル基等である。

#### 【0015】

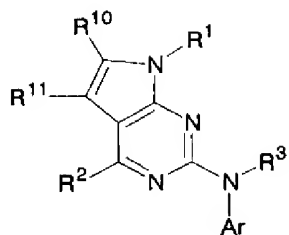
本発明において「医薬上許容される塩」とは例えば硫酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸等の無機酸との塩、酢酸、シュウ酸、酪酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、エタンスルホン酸、グルコヘプタン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、ガラクトール酸、ナフタレン-2-スルホン酸等の有機酸との塩、1個又はそれ以上のリチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオン、マグネシウムイオン、亜鉛イオン、アルミニウムイオン等の金属イオンとの塩、アンモニア、アルギニン、リジン、ピペラジン、コリン、ジエチルアミン、4-フェニルシクロヘキシルアミン、2-アミノエタノール、ペンザチン等のアミン類との塩である。

本発明化合物の中にはジアステレオマー、エナンチオマー、幾何異性体及び互変異性体等々の異性体が存在することがある。本発明化合物はそれぞれの異性体、ラセミ体又はラセミ体でない異性体の混合物を含む。

#### 【0016】

本発明において好ましい化合物は以下の通りである。

すなわち、好ましくは次の式【11】



【II】

【式中、

$R^1$  は  $C_1-9$  アルキル基、 $C_3-7$  シクロアルキル基、 $C_3-7$  シクロアルキル  $C_1-6$  アルキル基、ジ ( $C_3-7$  シクロアルキル)  $C_1-6$  アルキル基、 $C_1-6$  アルコキシ  $C_1-6$  アルキル基、ジ ( $C_1-6$  アルコキシ)  $C_1-6$  アルキル基、ヒドロキシ  $C_1-6$  アルキル基、シアノ  $C_1-6$  アルキル基、カルバモイル  $C_1-6$  アルキル基、ジ ( $C_1-6$  アルキル) アミノ  $C_1-6$  アルキル基、アリール  $C_1-6$  アルキル基又はヘテロアリール  $C_1-6$  アルキル基であり、

$R^2$  は水素原子又は  $C_1-6$  アルキル基であり、

$R^3$  は水素原子又は  $C_1-6$  アルキル基であり、

$R^{10}$  は水素原子又は  $C_1-6$  アルキル基であり、

$R^{11}$  は水素原子又は  $C_1-6$  アルキル基又はジ ( $C_1-6$  アルキル) アミノ  $C_1-6$  アルキル基であり、

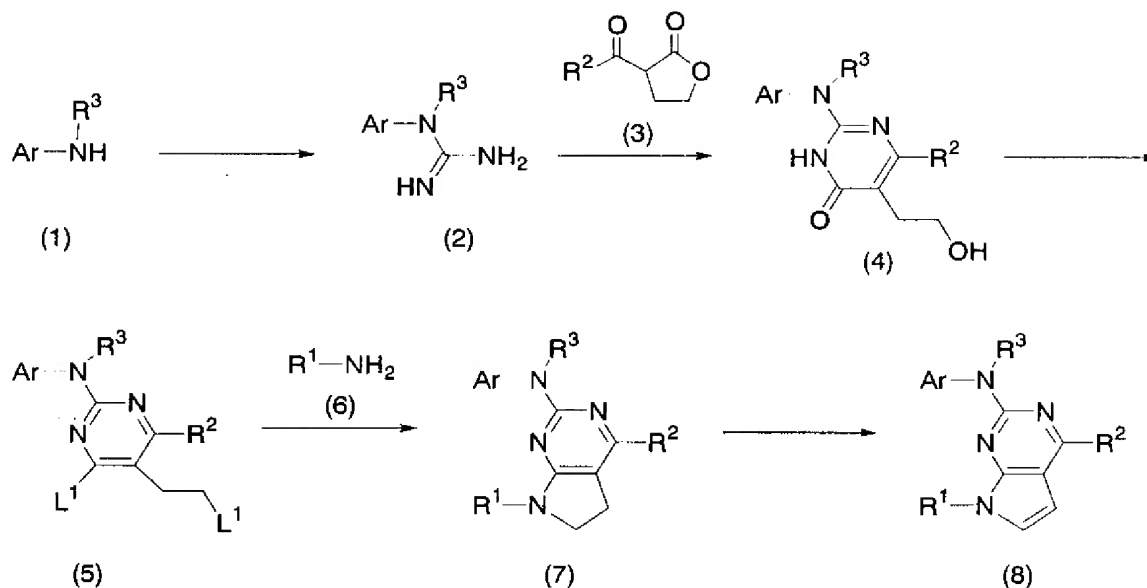
Ar は無置換又は同一もしくは異なってハロゲン原子、 $C_1-6$  アルキル基、 $C_3-7$  シクロアルキル基、 $C_2-6$  アルケニル基、 $C_2-6$  アルキニル基、 $C_1-6$  アルコキシ基、 $C_1-6$  アルキルチオ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、フルオロメトキシ基及び  $-N(R^{12})R^{13}$  (ここで  $R^{12}$  及び  $R^{13}$  は同一又は異なってそれぞれ独立して水素原子又は  $C_1-6$  アルキル基である。) からなる群から選ばれる一つ又はそれ以上の基で置換されているアリール基又はヘテロアリール基である。】の化合物である。さらに好ましくは、【 $R^1$  は  $C_1-9$  アルキル基、 $C_3-7$  シクロアルキル基、 $C_3-7$  シクロアルキル  $C_1-6$  アルキル基、ジ ( $C_3-7$  シクロアルキル)  $C_1-6$  アルキル基、 $C_1-6$  アルコキシ  $C_1-6$  アルキル基、ジ ( $C_1-6$  アルコキシ)  $C_1-6$  アルキル基又はアリール  $C_1-6$  アルキル基であり、 $R^{11}$  は水素原子又は  $C_1-6$  アルキル基であり、Ar は無置換又は同一もしくは異なってハロゲン原子、 $C_1-3$  アルキル基、 $C_1-3$  アルコキシ基、 $C_1-3$  アルキルチオ基、トリフルオロメチル基及び  $-N(R^{12})R^{13}$  (ここで  $R^{12}$  及び  $R^{13}$  は同一又は異なってそれぞれ独立して水素原子又は  $C_1-3$  アルキル基である。) からなる群から選ばれる一つ又はそれ以上の基で置換されているフェニル基である。】である【II】で表される化合物である。

#### 【0017】

式【I】の化合物は例えば次の反応式1-3で示される工程によって製造することができる。(次の反応式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{11}$  及び Ar は上記で定義された通りであり、 $L^1$  及び  $L^2$  は同一又は異なって塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基からなる群から選ばれる基であり、 $L^3$  は塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し、 $R^a$  は  $C_1-6$  アルキル基であり、 $R^b$  は  $C_1-6$  アルキル基であり、 $R^c$  は  $C_1-6$  アルキル基、 $C_3-6$  シクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基を示す。)

#### 【0018】

反応式1



本発明化合物（７）及び（８）は反応式１で示される方法により製造することができる。化合物（１）は不活性溶媒中塩基の存在下又は非存在下アミンをグアニジンへ変換するための試薬を用いて（２）へ変換することができる。化合物（２）を不活性溶媒中塩基の存在下又は非存在下化合物（３）と反応させることにより、化合物（４）を得ることができる。化合物（４）は不活性溶媒中又は溶媒を用いずに、塩基の存在下又は非存在下ハロゲン化試薬又はスルホン化試薬を用いて化合物（５）に変換することができる。化合物（５）は不活性溶媒中化合物（６）と反応させることで化合物（７）を形成することができる。化合物（７）を不活性溶媒中酸化剤と反応させると化合物（８）を得ることができる。化合物（７）【又は（８）】の $\text{R}^3$ が水素原子のときは、化合物（７）【又は（８）】を不活性溶媒中塩基の存在下又は非存在下アルキル化剤と反応させることで $\text{N}$ -アルキル化された化合物（ $\text{R}^3 = \text{C}_1 - 6$  アルキル基）を得ることができる。

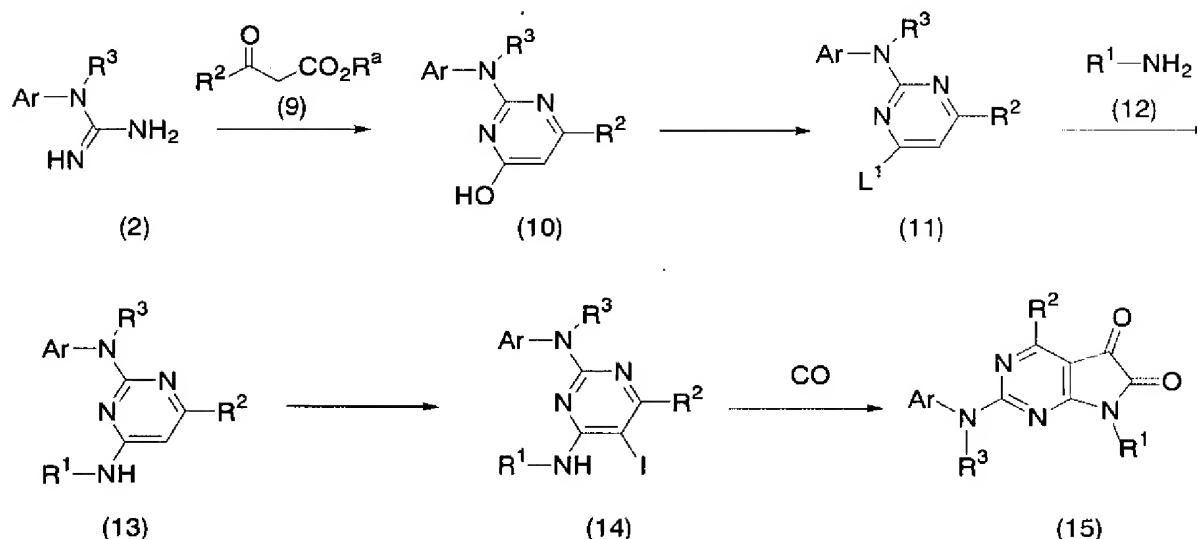
#### 【 0 0 1 9 】

ここで、アミンをグアニジンへ変換するための試薬とは、例えば、シアナミド、 $\text{S}$ -アルキルチオウロニウム塩又はその誘導体、アミノイミノスルホン酸、3, 5-ジメチルピラゾール-1-カルボキサミジン 硝酸塩、ピラゾール-1-カルボキサミジン 塩酸塩等である。塩基とは例えばトリエチルアミン、 $\text{N}$ ,  $\text{N}$ -ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、 $\text{N}$ ,  $\text{N}$ -ジメチルアニリン、 $\text{N}$ ,  $\text{N}$ -ジエチルアニリン等のアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム及び水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド及びカリウム *tert*-ブトキシド等の金属アルコラート類、ナトリウムアミド及びリチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類又はメチルマグネシウムプロミド等のグリニャール試薬等を挙げることができる。ハロゲン化試薬とは例えばオキシ塩化リン、オキシ臭化リン、五塩化リン、三塩化リン、五臭化リン、三臭化リン、塩化チオニル、臭化チオニル、オキサリルクロリド、オキサリルプロミド等である。スルホン化試薬とは例えば *p*-トルエンスルホンクロリド、メタンスルホンクロリド、*p*-トルエンスルホン酸無水物、メタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、 $\text{N}$ -フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）等である。酸化剤とは例えば二酸化マンガン、過マンガン酸カリウム、パラジウム等である。不活性溶媒とは例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-

ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、酢酸エチル、ギ酸エチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、ピリジン、水及びこれらの不活性溶媒から選ばれる混合溶媒を挙げることができる。

【0020】

反応式 2



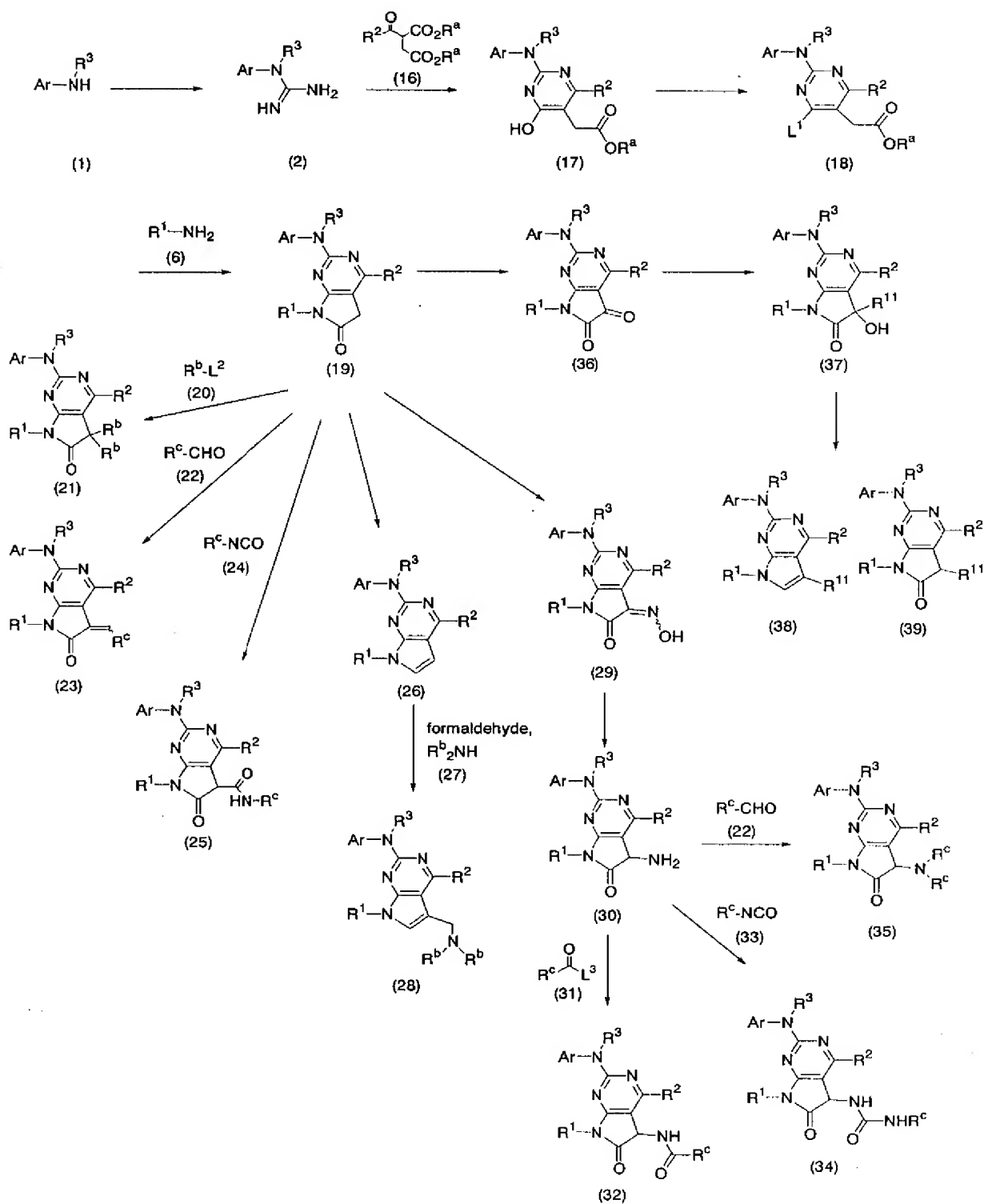
本発明化合物である化合物(15)は反応式2で示される方法により製造することができる。反応式1で示される方法と同様に合成した化合物(2)は不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、化合物(9)と反応させることで化合物(10)へ変換することができる。不活性溶媒中又は溶媒を用いずに、塩基の存在下又は非存在下、化合物(10)をハロゲン化試薬又はスルホン化試薬を反応させると化合物(11)を得ることができる。化合物(11)は化合物(12)と反応させて化合物(13)を形成することができる。化合物(13)のピリミジン環上のヨウ素原子の導入は不活性溶媒中、ヨウ素、一塩化ヨウ素等の一般的なヨウ素を導入するための試薬を用いて行うことができる。化合物(14)は一酸化炭素雰囲気下、塩基又はリガンドの存在下又は非存在下、不活性溶媒中酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等のパラジウム触媒を用いて化合物(15)へ変換することができる。ここで、塩基とは例えばトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン等のアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム及び水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド及びカリウムtert-ブトキシド等の金属アルコラート類、ナトリウムアミド及びリチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類又はメチルマグネシウムブロミド等のグリニャール試薬等を挙げることができる。リガンドとは例えばトリフェニルホスフィン、1, 3-ビス(ジフェニルホスホノ)プロパン等である。不活性溶媒とは例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、酢酸エチル、ギ酸

エチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリドン、N，N－ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、ピリジン、水及びこれらの不活性溶媒から選ばれる混合溶媒を挙げることができる。

【0021】

反応式3





# 【 0 0 2 2 】

本発明化合物である化合物 ( 1 9 ) 、 ( 2 1 ) 、 ( 2 3 ) 、 ( 2 5 ) 、 ( 2 6 ) 、 ( 2 8 ) 、 ( 2 9 ) 、 ( 3 0 ) 、 ( 3 2 ) 、 ( 3 4 ) 、 ( 3 5 ) 、 ( 3 6 ) 、 ( 3 7 ) 、 ( 3 8 ) 及び ( 3 9 ) は反応式 3 に示される方法で製造することができる。化合物 ( 2 ) は反応式 1 で示される方法と同様に製造することができる。化合物 ( 1 7 ) は不活性溶媒中、

塩基の存在下又は非存在下化合物（２）を化合物（１６）と反応させることで得ることができる。化合物（１）から化合物（１７）の合成は連続して一つの反応容器で行うことができる。化合物（１７）から化合物（１８）への変換は反応式１中の化合物（４）から化合物（５）への変換と同様に行うことができる。不活性溶媒中、化合物（１８）をアミン（６）と反応させると化合物（１９）を得ることができる。化合物（１９）は不活性溶媒中、塩基及びアルキル化剤（２０）と反応させることで化合物（２１）へ変換することができる。不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物（１９）とアルデヒド（２２）を反応させるとアルキリデン化合物（２３）を得ることができる。不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物（１９）をイソシアネート（２４）を用いてアシル化を行うことで化合物（２５）を得ることができる。不活性溶媒中、化合物（１９）中のカルボニル基を還元剤を用いて還元すると化合物（２６）を得ることができる。化合物（２６）をアミン（２７）及びホルムアルデヒドを用いた化合物（２６）のマンニッヒ反応によって化合物（２８）を製造することができる。化合物（１９）からオキシム（２９）への変換は化合物（１９）を不活性溶媒中、酸の存在下又は非存在下、亜硝酸誘導体と反応させることで行うことができる。続いて不活性溶媒中、還元剤を用いて化合物（２９）のオキシム基を還元し、化合物（３０）を得ることができる。不活性溶媒中、カルボニル化剤（３１）を用いて化合物（３０）中のアミノ基をアシル化し、化合物（３２）を得ることができる。ウレア誘導体（３４）は不活性溶媒中、化合物（３０）をイソシアネート（３３）と反応させて製造することができる。不活性溶媒中、水素雰囲気下水素化用触媒の存在下又は還元剤の存在下、化合物（３０）及びアルデヒド（２２）の混合物を反応させることにより化合物（３５）を製造することができる。不活性溶媒中、酸化剤を用いて化合物（１９）を酸化することで化合物（３６）を得ることができる。不活性溶媒中、グリニャール試薬又はアルキルリチウムと化合物（３６）を反応させると化合物（３７）を得ることができる。不活性溶媒中、還元剤で化合物（３７）を還元すると化合物（３８）及び／又は化合物（３９）を得ることができる。

### 【 ０ ０ ２ ３ 】

ここで、塩基とは例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、１，８－ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデカー７－エン等のアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ e r t－ブトキシド等の金属アルコラート類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラザニド、ナトリウムヘキサメチルジシラザニド等の金属アミド類、n－ブチルリチウム、s e c－ブチルリチウム、t e r t－ブチルリチウム、メチルリチウム等のアルキルリチウム、及びメチルマグネシウムブロミド等のグリニャール試薬等である。酸とは例えば硫酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸等の無機酸、酢酸、シュウ酸、酪酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、エタンスルホン酸、グルコヘプタン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、ガラクトール酸、ナフタレン－２－スルホン酸等の有機酸である。還元剤とは例えば水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カルシウム、水素化トリエチルホウ素リチウム、水素化トリ－s e c－ブチルホウ素リチウム、水素化トリ－s e c－ブチルホウ素カリウム、水素化ホウ素亜鉛、ボラン、水素化トリメトキシホウ素リチウム、水素化トリアセトキシホウ素リチウム、テトラメチルアンモニウムボロヒドリド、水素化リチウムアルミニウム、水素化ナトリウムアルミニウム、水素化ビス（２－メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、トリクロロシラン等である。酸化剤とは例えば、二酸化マンガン、過マンガン酸カリウム、パラジウム等である。水素化用触媒とは例えばパラジウム、ニッケル等である。グリニャール試薬とはメチルマグネシウムヨード、メチルマグネシウムブロミド、メチルマグネシウムクロリド、エチルマグネシウムブロミド、エチルマグネシウムクロリド等である。アルキルリチウムとは例えばメチルリチウム、

エチルリチウム、ブチルリチウム等である。亜硝酸誘導体とは亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム等の硝酸塩、亜硝酸ブチル、亜硝酸イソブチル、亜硝酸イソアミル等の有機亜硝酸誘導体である。不活性溶媒とは例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、酢酸エチル、ギ酸エチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、ピリジン、水及びこれらの不活性溶媒から選ばれる混合溶媒を挙げることができる。

#### 【0024】

本発明化合物は不活性溶媒中酸を用いて塩を形成することができる。酸とは硫酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸等の無機酸、酢酸、シュウ酸、酪酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、エタンスルホン酸、グルコヘプタン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、ガラクトアル酸、ナフタレン-2-スルホン酸等の有機酸を挙げることができる。

不活性溶媒とは例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール及びエチレングリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン及び1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン及びN, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、酢酸エチル、ギ酸エチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、ピリジン、水及びこれらの不活性溶媒から選ばれる混合溶媒を挙げることができる。

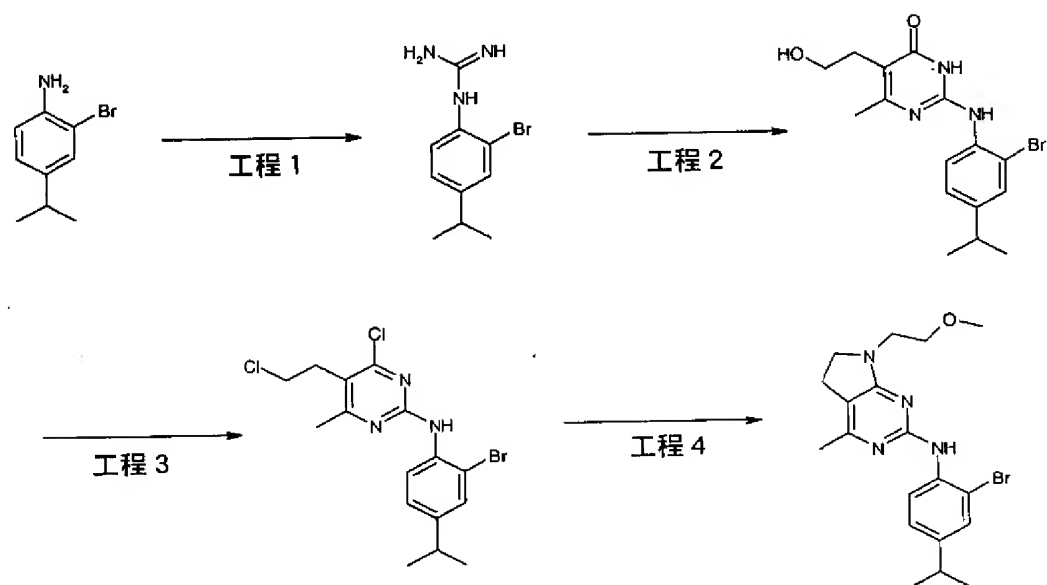
#### 【実施例】

#### 【0025】

以下に実施例及び試験例を示し本発明を具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

#### 【0026】

#### 実施例 1



(2-ブロモ-4-イソプロピル-フェニル)-[7-(2-メトキシ-エチル)-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-2-イル]-アミ

ン（２－００９）の合成

【００２７】

（工程１）ディーンスターク装置を備え付けたフラスコ中、酢酸エチル（８５０ｍｌ）及びエタノール（１１０ｍｌ）中、２－ブロモ－４－イソプロピルアニリン（５０ｇ）及びシアナミド（３９ｇ）の混合物を室温で攪拌した。１Ｍ塩酸エーテル溶液を加え、反応混合物を１時間攪拌した。エーテルを留去し、反応混合物を一晩攪拌及び加熱還流を行った。反応混合物を室温まで冷却し、エーテル（１０００ｍｌ）で希釈し、固体を得た。その固体を濾取し、アセトニトリルで洗浄し、乾燥させ、Ｎ－（２－ブロモ－４－イソプロピルフェニル）－グアニジン塩酸塩４０ｇを得た。濾液を減圧下濃縮し、残渣をアセトニトリル中で結晶化させ、目的物の二次精製物を得た。

【００２８】

（工程２）エタノール（１７０ｍｌ）中、Ｎ－（２－ブロモ－４－イソプロピルフェニル）－グアニジン塩酸塩（４８ｇ）、２－アセチルブテロラクトン（３０ｇ）及びトリエチルアミン（３３ｇ）の混合物を一晩攪拌下加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン／７Ｍアンモニアメタノール溶液＝９５：５）で精製し、２－（２－ブロモ－４－イソプロピルフェニルアミノ）－５－（２－ヒドロキシーエチル）－６－メチル－３Ｈ－ピリミジン－４－オン（２５ｇ）を固体として得た。

【００２９】

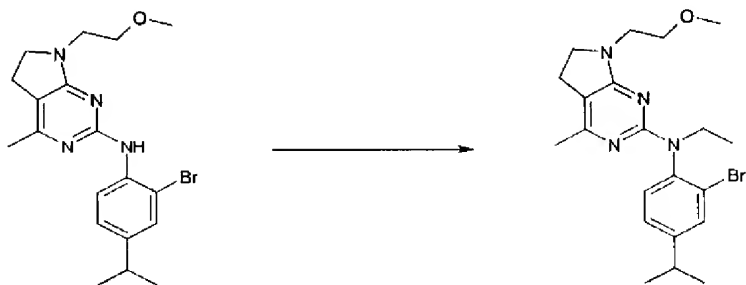
（工程３）２－（２－ブロモ－４－イソプロピルフェニルアミノ）－５－（２－ヒドロキシーエチル）－６－メチル－３Ｈ－ピリミジン－４－オン（２３．５ｇ）及びオキシ塩化リン（３００ｍｌ）の混合物を６０℃で一晩攪拌した。減圧下反応混合物を濃縮し、水で洗浄し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン＝１００）で精製し、２－（２－ブロモ－４－イソプロピルフェニル）－【４－クロロ－５－（２－クロロエチル）－６－メチル－ピリミジン－２－イル】－アミン（２２ｇ）を固体として得た。

【００３０】

（工程４）ジオキサン（５０ｍｌ）中、（２－ブロモ－４－イソプロピルフェニル）－【４－クロロ－５－（２－クロロエチル）－６－メチル－ピリミジン－２－イル】－アミン（６ｇ）及び２－メトキシエチルアミン（１．５ｇ）を１２０℃で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン／メタノール＝９７：３）で精製し、（２－ブロモ－４－イソプロピルフェニル）－【７－（２－メトキシエチル）－４－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ【２，３－ｄ】ピリミジン－２－イル】－アミン（３．６ｇ）を得た。

【００３１】

実施例２



（２－ブロモ－４－イソプロピルフェニル）－エチル－【７－（２－メトキシエチル

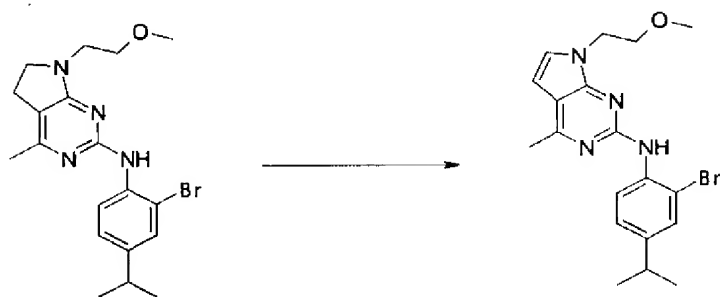
)-4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-アミン(2-002)の合成

【0032】

テトラヒドロフラン(20ml)中(2-ブロモ-4-イソプロピル-フェニル)-[7-(2-メトキシ-エチル)-4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-アミン(0.6g)、ヨードエタン(0.3g)及び水酸化ナトリウム(0.3g)の混合物を60℃で4日間攪拌した。酢酸エチル(40ml)及び0.5M水酸化ナトリウム(40ml)を加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて水で洗浄し、分離後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ジクロロメタン/メタノール=97:3)で精製し、(2-ブロモ-4-イソプロピル-フェニル)-エチル-[7-(2-メトキシ-エチル)-4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-アミン(0.46g)を得た。

【0033】

実施例3



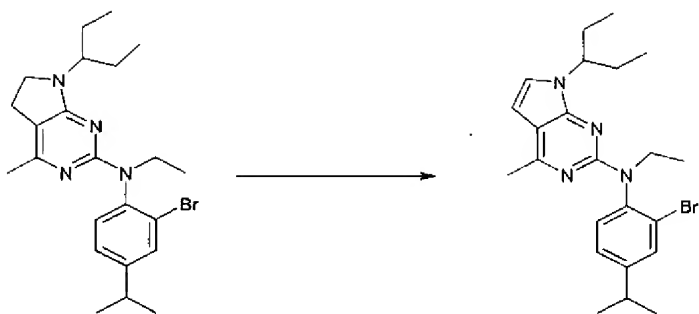
(2-ブロモ-4-イソプロピル-フェニル)-[7-(2-メトキシ-エチル)-4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-アミン(1-010)の合成

【0034】

ジオキサン(25ml)中、(2-ブロモ-4-イソプロピル-フェニル)-[7-(2-メトキシ-エチル)-4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-アミン(1.7g)及び二酸化マンガン(IV)(1.5g)を4時間攪拌及び還流した。反応混合物を冷却し、デカライトを用いて濾過をした。減圧下濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ジクロロメタン/メタノール=99:1)で精製し、(2-ブロモ-4-イソプロピル-フェニル)-[7-(2-メトキシ-エチル)-4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-アミン(0.31g)を得た。

【0035】

実施例4



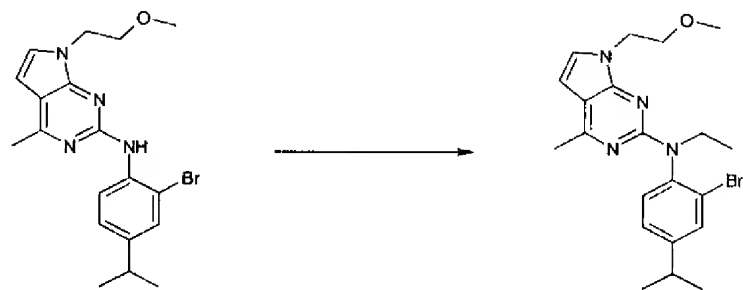
(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-エチル-[7-(1-エチル-3-プロピル)-4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-アミン(1-003)の合成

#### 【0036】

(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-エチル-[7-(1-エチル-3-プロピル)-4-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-アミン(0.4g)及び二酸化マンガン(IV)(0.4g)をジオキサン(10ml)中3時間攪拌及び還流した。反応混合物を冷却し、デカライトを用いて濾過をした。濾液を減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ジクロロメタン/メタノール=99:1)で精製し、(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-エチル-[7-(1-エチル-3-プロピル)-4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-アミン(0.37g)を得た。

#### 【0037】

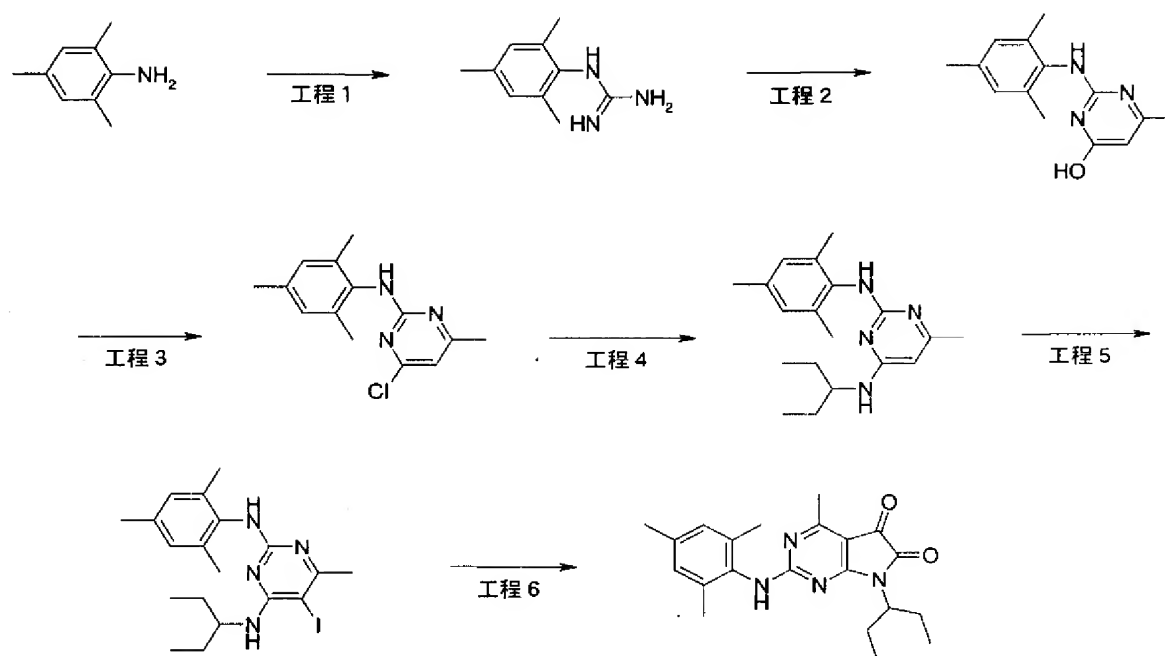
#### 実施例5



(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-エチル-[7-(2-メトキシエチル)-4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-アミン(1-002)の合成

#### 【0038】

(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-[7-(2-メトキシエチル)-4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-アミン(0.9g)、ヨードエタン(0.4g)及び水素化ナトリウム(0.4g)をテトラヒドロフラン(20ml)中60℃で4時間攪拌した。酢酸エチル(50ml)及び0.5M水酸化ナトリウム水溶液(50ml)を加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて水で洗浄し、分離後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ジクロロメタン/メタノール=98:2)で精製し、(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-エチル-[7-(2-メトキシエチル)-4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-アミン(0.32g)を得た。



7-(1-エチルプロピル)-4-メチル-2-(2,4,6-トリメチルフェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5,6-ジオン(4-002)の合成

## 【 0 0 4 0 】

(工程1)は(実施例1、工程1)と同様に行った。

## 【 0 0 4 1 】

(工程2)エタノール(300ml)中、N-(2,4,6-トリメチルフェニル)-グアニジン塩酸塩(14.8g)、アセト酢酸エチル(39g)及び炭酸カリウム(14g)の混合物を16時間攪拌及び還流した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ジクロロメタン/メタノール=98:2)で精製した。生成物をヘキサンから結晶化させ、濾過、乾燥を行い、6-メチル-2-(2,4,6-トリメチルフェニルアミノ)-ピリミジン-4-オール(15g)を得た。

## 【 0 0 4 2 】

(工程3)6-メチル-2-(2,4,6-トリメチルフェニルアミノ)-ピリミジン-4-オール(15g)及びオキシ塩化リン(200ml)の混合物を16時間攪拌及び還流を行った。減圧下反応混合物を濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶解した。水を加え、その混合物を炭酸カリウムでアルカリ性にした。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ジクロロメタン=100)で精製し(4-クロロ-6-メチル-ピリミジン-2-イル)-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミン(11g)を得た。

## 【 0 0 4 3 】

(工程4)アセトニトリル中、(4-クロロ-6-メチル-ピリミジン-2-イル)-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミン(7.5g)、3-エチルプロピルアミン(3.5g)及び炭酸カリウム(3.5g)の混合物を125℃で2日間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を水に溶解させ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過を行った。濾液を減圧下濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ジクロロメタン/7M アンモニア メタノール溶液=98:2)で精

製した。生成物をイソプロピルエーテルから結晶化させ、濾過、及び乾燥を行い、N<sup>4</sup>-(1-エチルプロピル)-6-メチル-N<sup>2</sup>-(2,4,6-トリメチルフェニル)-ピリミジン-2,4-ジアミン(3.1g)を得た。

【0044】

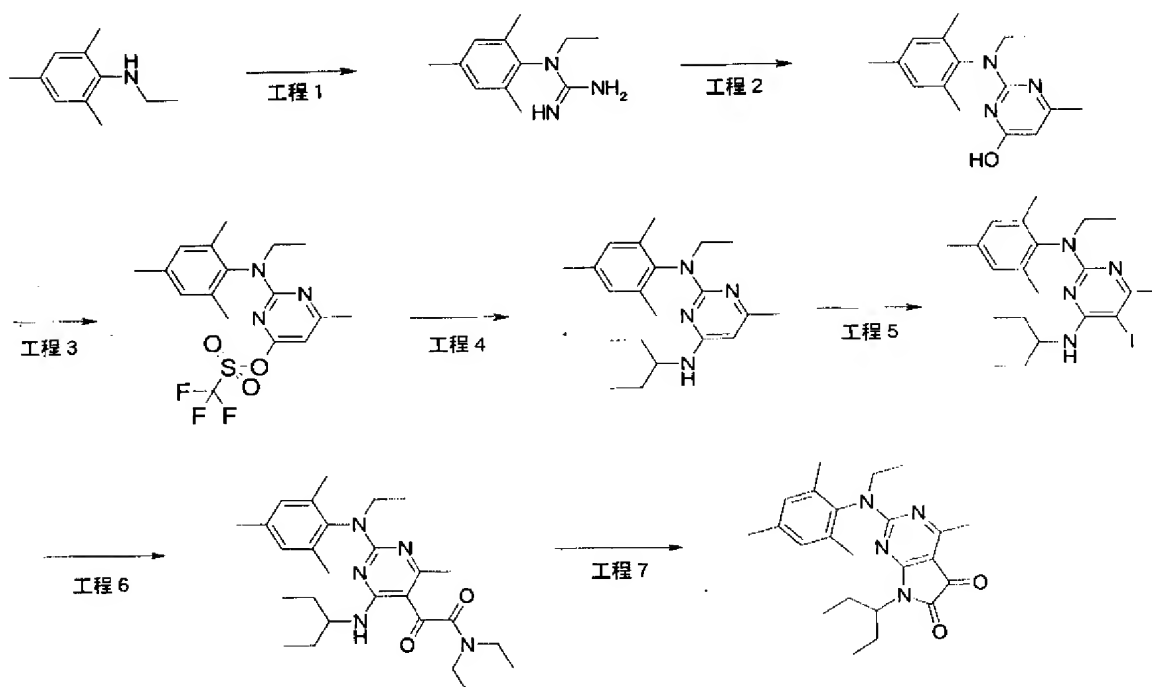
(工程5) N<sup>4</sup>-(1-エチルプロピル)-6-メチル-N<sup>2</sup>-(2,4,6-トリメチルフェニル)-ピリミジン-2,4-ジアミン(3.1g)のメタノール(30ml)溶液に、室温で1M-塩化ヨウ素ジクロロメタン溶液(10ml)を滴下した。反応混合物を1時間攪拌し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ジクロロメタン/メタノール溶液=98:2)で精製し、イソプロピルエーテルから結晶化させ、濾過し、乾燥させ、N<sup>4</sup>-(1-エチルプロピル)-5-ヨード-6-メチル-N<sup>2</sup>-(2,4,6-トリメチルフェニル)-ピリミジン-2,4-ジアミン(2.6g)を得た。

【0045】

(工程6) 60気圧の一酸化炭素雰囲気下、テトラヒドロフラン(50ml)中、N<sup>4</sup>-(1-エチルプロピル)-5-ヨード-6-メチル-N<sup>2</sup>-(2,4,6-トリメチルフェニル)-ピリミジン-2,4-ジアミン(0.5g)、酢酸パラジウム(II)(0.02g)、1,3-ビス(ジフェニルホスホノ)プロパン(0.08g)及びトリエチルアミン(1g)の混合物を75℃で16時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ジクロロメタン/メタノール=95:5)で精製し、7-(1-エチルプロピル)-4-メチル-2-(2,4,6-トリメチルフェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5,6-ジオン(0.12g)を得た。

【0046】

実施例7



7-(1-エチルプロピル)-2-[エチル-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミノ]-4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5,6-ジオン(4-001)の合成

【0047】



(工程1及び工程2) N-メチルピロリドン(50 ml)中、エチルー(2, 4, 6-トリメチルーフェニル)-アミン(50 g)及びシアナミド(21 g)を150℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。エタノール(500 ml)及びアセト酢酸エチル(65 g)及び炭酸カリウム(37 g)を加え、その混合物を16時間攪拌及び還流を行った。溶媒を留去し、残渣を水に溶解させ、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせて水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣をイソプロピルエーテルから結晶化させ、濾過、乾燥を行い、2-[エチルー(2, 4, 6-トリメチルーフェニル)-アミノ]-6-メチルーピリミジン-4-オール(29 g)を得た。減圧下濾液を濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸アンモニウム/アセトニトリル)で精製し、目的物の二次精製分(7.7 g)を得た。

#### 【0048】

(工程3) 窒素雰囲気下、ジクロロメタン(100 ml)中、2-[エチルー(2, 4, 6-トリメチルーフェニル)-アミノ]-6-メチルーピリミジン-4-オール(2.7 g)及びN, N-ジイソプロピルエチルアミンの混合液を0℃で攪拌した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物(3.4 g)を滴下した。反応混合物を室温に置き、1時間攪拌した。水を加え、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、留去し、トリフルオロメタンスルホン酸2-[エチルー(2, 4, 6-トリメチルーフェニル)-アミノ]-6-メチルーピリミジン-4-イル エステル(4.1 g)を得た。

#### 【0049】

(工程4)は(実施例6、工程4)と同様に行った。

#### 【0050】

(工程5)は(実施例6、工程5)と同様に行った。

#### 【0051】

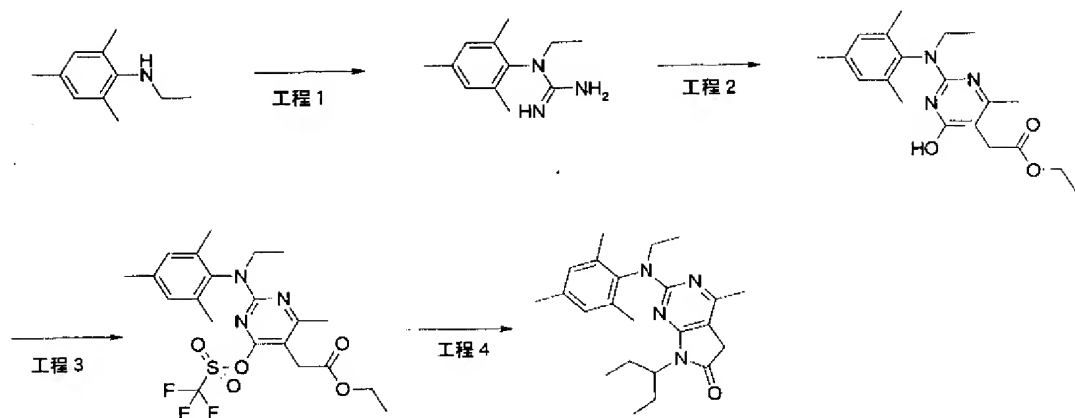
(工程6) テトラヒドロフラン(50 ml)中、N<sup>2</sup>-エチルーN<sup>4</sup>-(1-エチループロピル)-5-ヨード-6-メチルーN<sup>2</sup>-(2, 4, 6-トリメチルーフェニル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン(0.5 g)、酢酸パラジウム(II)(0.02 g)、1, 3-ビス(ジフェニルホスホノ)プロパン(0.08 g)及びジエチルアミン(25 ml)を60気圧の一酸化炭素雰囲気下75℃で16時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: ジクロロメタン/メタノール=95:5)で精製し、N, N-ジエチルー2-{4-(1-エチループロピルアミノ)-2-[エチルー(2, 4, 6-トリメチルーフェニル)-アミノ]-6-メチルーピリミジン-5-イル}-2-オキソアセトアミド(0.2 g)を得た。

#### 【0052】

(工程7) N, N-ジエチルー2-{4-(1-エチループロピルアミノ)-2-[エチルー(2, 4, 6-トリメチルーフェニル)-アミノ]-6-メチルーピリミジン-5-イル}-2-オキソアセトアミド(0.05 g)及び6M塩酸の2-プロパノール溶液(1 ml)を150℃で30分間攪拌した。生成物を逆相カラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸アンモニウム/アセトニトリル)で精製し7-(1-エチループロピル)-2-[エチルー(2, 4, 6-トリメチルーフェニル)-アミノ]-4-メチルー7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5, 6-ジオン(0.006 g)を得た。

#### 【0053】

実施例8



7-(1-エチル-3-プロピル)-2-[エチル-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミノ]-4-メチル-5,7ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン(3-001)の合成

#### 【0054】

(工程1及び工程2) N-メチルピロリドン(50ml)中、エチル-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミン(50g)及びシアナミド(21g)の混合物を150℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。エタノール(1000ml)、ジエチルアセチルスクシネート(65g)及び炭酸カリウム(74g)を加え、その混合物を16時間攪拌及び還流した。再びジエチルアセチルスクシネート(65g)を加え、その反応混合物を24時間攪拌及び還流した。6M塩酸の2-プロパノール溶液を酸性になるまで加え、その混合物を60℃で24時間攪拌した。溶媒を留去し、水を加えた。混合物を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ジクロロメタン/メタノール=95:5)で精製し、{2-[エチル-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミノ]-4-ヒドロキシ-6-メチル-ピリミジン-5-イル}酢酸 エチルエステル(78g)を得た。

#### 【0055】

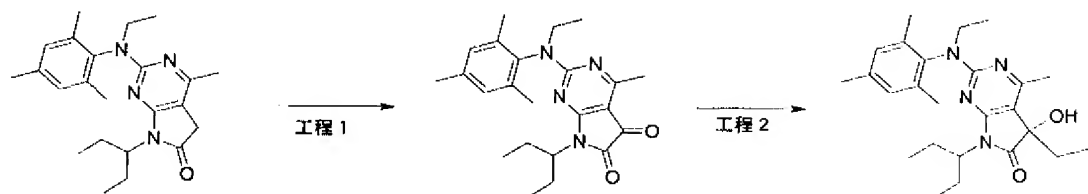
(工程3)は(実施例7、工程3)と同様に行った。

#### 【0056】

(工程4) アセトニトリル(100ml)中、{2-[エチル-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミノ]-4-メチル-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-ピリミジン-5-イル}酢酸 エチルエステル(10g)、1-エチル-3-プロピルアミン(4g)及び炭酸カリウム(4g)の混合物を125℃で72時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を水に溶解し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、留去を行い、7-(1-エチル-3-プロピル)-2-[エチル-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミノ]-4-メチル-5,7ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン(8g)を得た。

#### 【0057】

実施例9



5-エチル-7-(1-エチルプロピル)-2-[エチル-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミノ]-5-ヒドロキシ-4-メチル-5,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン(3-020)の合成

【0058】

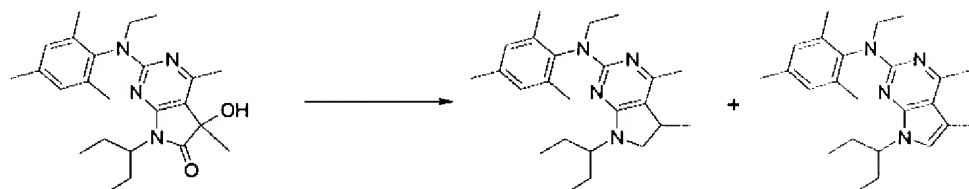
(工程1)ジクロロメタン(2ml)中、7-(1-エチルプロピル)-2-[エチル-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミノ]-4-メチル-5,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン(0.6g)及び二酸化マンガン(IV)(0.5g)の混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をデカライトを用いて濾過し、濾液を減圧下濃縮し、7-(1-エチルプロピル)-2-[エチル-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミノ]-4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5,6-ジオン(0.1g)を得た。

【0059】

(工程2)窒素雰囲気下、7-(1-エチルプロピル)-2-[エチル-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミノ]-4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5,6-ジオン(0.15g)のテトラヒドロフラン(1.5ml)溶液を-20℃で攪拌した。1M エチルマグネシウムブロミド テトラヒドロフラン溶液(0.5ml)を加えた。反応混合物を室温に置き、1時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液(1ml)を加え、生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(溶出液：酢酸アンモニウム／アセトニトリル)で精製し、5-エチル-7-(1-エチルプロピル)-2-[エチル-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミノ]-5-ヒドロキシ-4-メチル-5,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン(0.034g)を得た。

【0060】

実施例10



エチル-[7-(1-エチルプロピル)-4,5-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミン(2-014)及びエチル-[7-(1-エチルプロピル)-4,5-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミン(1-015)の合成

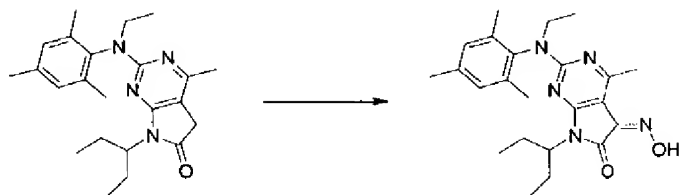
【0061】

窒素雰囲気下、実施例9と同様に製造した7-(1-エチルプロピル)-2-[エチル-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミノ]-5-ヒドロキシ-4,5-ジメチル-5,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン(0.8g)をテトラヒドロフラン(20ml)中、0℃で攪拌した。1Mのボラン-テトラヒドロフラン錯体テトラヒドロフラン溶液(14ml)を加え、反応混合物を16時間攪拌した。溶媒を留去し、水及び炭酸カリウムを加え、生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(溶出液：酢酸アンモニウム／アセトニトリル)で精製し、エチル-[7-(1-エチルプロピル)-4,5-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミン(0.035g)

及びエチルー【7-(1-エチループロピル)-4,5-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル】-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミン(0.011g)を得た。

【0062】

実施例11



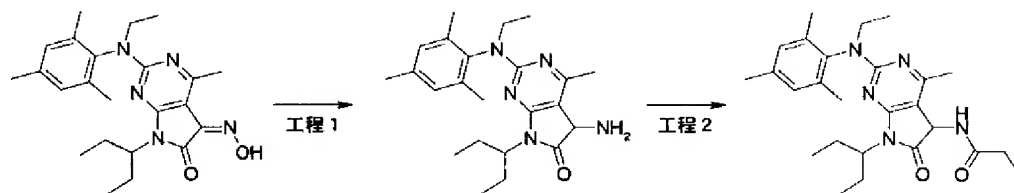
7-(1-エチループロピル)-2-【エチルー(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミノ】-4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5,6-ジオン 5-オキシム(6-001)の合成

【0063】

7-(1-エチループロピル)-2-【エチルー(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミノ】-4-メチル-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン(1.3g)の酢酸(20ml)溶液を室温で攪拌した。亜硝酸ナトリウム(0.5g)を加え、水を3滴加えた。反応混合物を1時間攪拌し、水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濃縮し、7-(1-エチループロピル)-2-【エチルー(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミノ】-4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5,6-ジオン 5-オキシム(1.4g)を得た。

【0064】

実施例12



N-{7-(1-エチループロピル)-2-【エチルー(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミノ】-4-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-プロピオンアミド(3-005)

【0065】

(工程1) 7-(1-エチループロピル)-2-【エチルー(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミノ】-4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5,6-ジオン 5-オキシム(0.5g)をテトラヒドロフラン(50ml)中、ラネーニッケルを用いて水素添加を行った。反応混合物をデカライトを用いて濾過し、濾液を減圧下濃縮し、5-アミノ-7-(1-エチループロピル)-2-【エチルー(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミノ】-4-メチル-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン(0.5g)を得た。

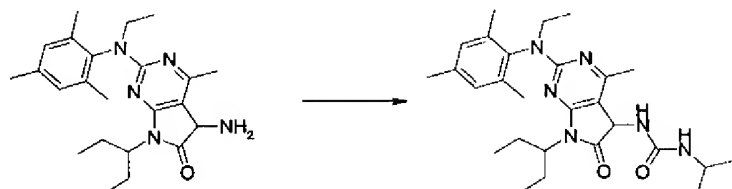
【0066】

(工程2) ジクロロメタン(2ml)中、5-アミノ-7-(1-エチループロピル)-2-【エチルー(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミノ】-4-メチル-5,7-

ージヒドローピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン (0.15 g)、プロピオニルクロリド (0.055 g)、トリエチルアミン (0.1 g) 及びジメチルアミノプロピルアミン (触媒量) の混合物を室温で16時間攪拌した。水を加え、生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧下濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸アンモニウム/アセトニトリル) で精製し、N- {7- (1-エチル-プロピル)-2- [エチル- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-アミノ]-4-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル} -プロピオンアミド (0.034 g) を得た。

【0067】

#### 実施例 13



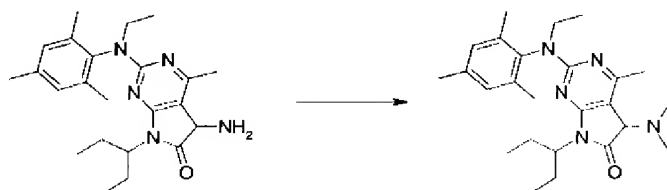
1- {7- (1-エチル-プロピル)-2- [エチル- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-アミノ]-4-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル} -3-イソプロピル-ウレア (3-007) の合成

【0068】

ジオキサン (3 ml) 中、5-アミノ-7- (1-エチル-プロピル)-2- [エチル- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-アミノ]-4-メチル-5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン (0.15 g)、2-イソシアネート-プロパン (0.042 g)、ジメチルアミノプロピルアミン (触媒量) の混合物を室温で16時間攪拌した。水を加え、生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸アンモニウム/アセトニトリル) で精製し、1- {7- (1-エチル-プロピル)-2- [エチル- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-アミノ]-4-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル} -3-イソプロピル-ウレア (0.015 g) を得た。

【0069】

#### 実施例 14



5-ジメチルアミノ-7- (1-エチル-プロピル)-2- [エチル- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-アミノ]-4-メチル-5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン (3-010) の合成

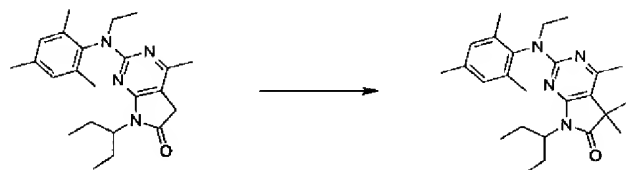
【0070】

メタノール (40 ml) 中、5-アミノ-7- (1-エチル-プロピル)-2- [エチル- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-アミノ]-4-メチル-5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン (0.1 g)、パラホルムアルデヒド (0.1 g)、10% パラジウム-活性炭 (0.1 g) 及びチオフェン (0.1 ml) の混合物

を50℃で水素添加を行った。反応混合物をデカライトを用いて濾過し、濾液を減圧下濃縮した。水を加え、生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸アンモニウム／アセトニトリル）で精製し、7-（1-エチルプロピル）-2-【エチル-（2，4，6-トリメチルフェニル）-アミノ】-4-メチル-5，7-ジヒドロピロロ[2，3-d]ピリミジン-6-オン（0.013g）を得た。

【0071】

#### 実施例15



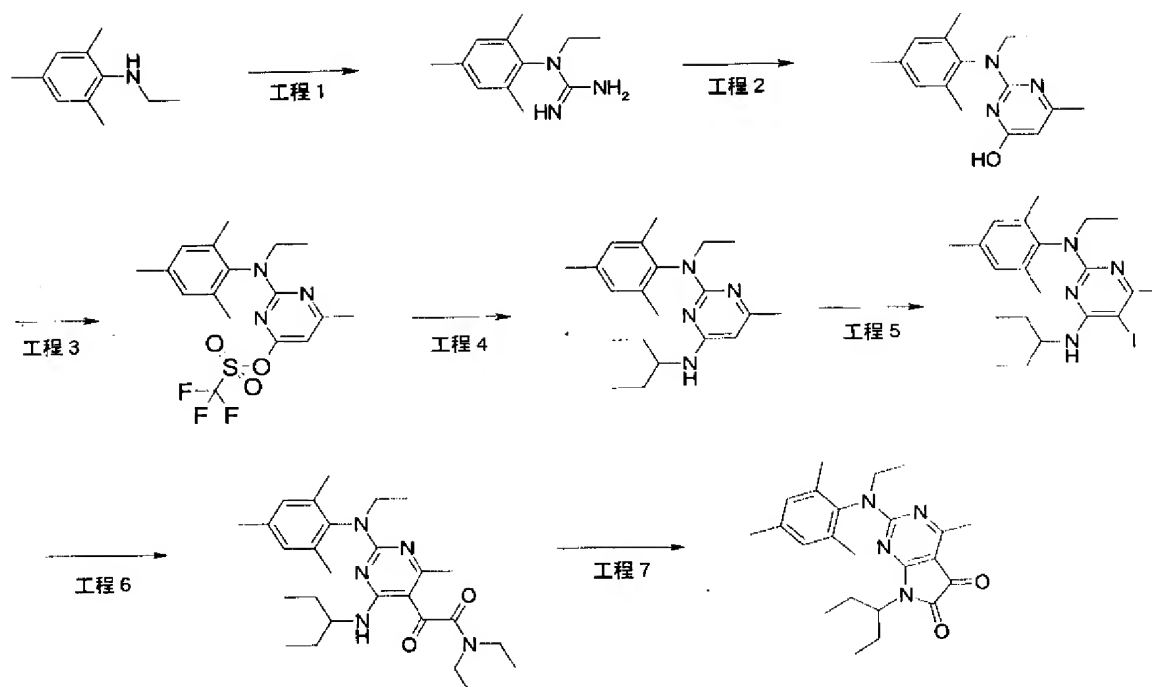
7-（1-エチルプロピル）-2-【エチル-（2，4，6-トリメチルフェニル）-アミノ】-4，5，5-トリメチル-5，7ジヒドロピロロ[2，3-d]ピリミジン-6-オン（3-009）の合成

【0072】

テトラヒドロフラン中、7-（1-エチルプロピル）-2-【エチル-（2，4，6-トリメチルフェニル）-アミノ】-4-メチル-5，7ジヒドロピロロ[2，3-d]ピリミジン-6-オン（0.15g）及び50%水素化ナトリウム（0.04g）の混合物を室温で15分間攪拌した。ヨードメタン（0.12g）を加え、反応混合物を1時間攪拌した。水を加え、生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸アンモニウム／アセトニトリル）で精製し、7-（1-エチルプロピル）-2-【エチル-（2，4，6-トリメチルフェニル）-アミノ】-4，5，5-トリメチル-5，7ジヒドロピロロ[2，3-d]ピリミジン-6-オン（0.004g）を得た。

【0073】

#### 実施例16



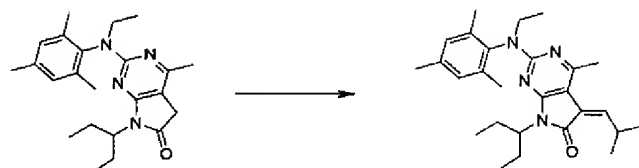
5, 5-ジエチル-7-(1-エチル-プロピル)-2-[エチル-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-アミノ]-4-メチル-5, 7-ジヒドロ-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン (3-018) の合成

#### 【0074】

窒素雰囲気下、ジオキサン (2 ml) 中、7-(1-エチル-プロピル)-2-[エチル-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-アミノ]-4-メチル-5, 7-ジヒドロ-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン (0.015 g) 及びナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドの混合物を室温で15分間攪拌した。ブromoエタン (0.087 g) を加え、反応混合物を60℃で1時間攪拌した。水を加え、生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸アンモニウム/アセトニトリル) で精製し、5, 5-ジエチル-7-(1-エチル-プロピル)-2-[エチル-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-アミノ]-4-メチル-5, 7-ジヒドロ-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン (0.018 g) を得た。

#### 【0075】

実施例 17



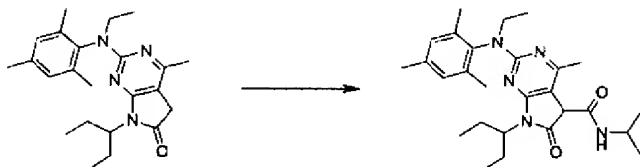
7-(1-エチル-プロピル)-2-[エチル-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-アミノ]-5-イソブチリデン-4-メチル-5, 7-ジヒドロ-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン (5-001)

#### 【0076】

ジオキサン（１．５ｍｌ）中、７－（１－エチループロピル）－２－【エチルー（２，４，６－トリメチルーフェニル）－アミノ】－４－メチルー５，７ジヒドロ－ピロロ【２，３－ｄ】ピリミジン－６－オン（０．１５ｇ）、イソブチルアルデヒド（０．０５７ｇ）及びピペリジンの混合物を６５℃で１６時間攪拌した。水を加え、生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸アンモニウム／アセトニトリル）で精製し、７－（１－エチループロピル）－２－【エチルー（２，４，６－トリメチルーフェニル）－アミノ】－５－イソブチリデン－４－メチルー５，７ジヒドロ－ピロロ【２，３－ｄ】ピリミジン－６－オン（０．０７１ｇ）を得た。

【００７７】

実施例１８



７－（１－エチループロピル）－２－【エチルー（２，４，６－トリメチルーフェニル）－アミノ】－４－メチルー６－オキソ－６，７ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ【２，３－ｄ】ピリミジン－５－カルボン酸イソプロピルアミド（３－０２２）の合成

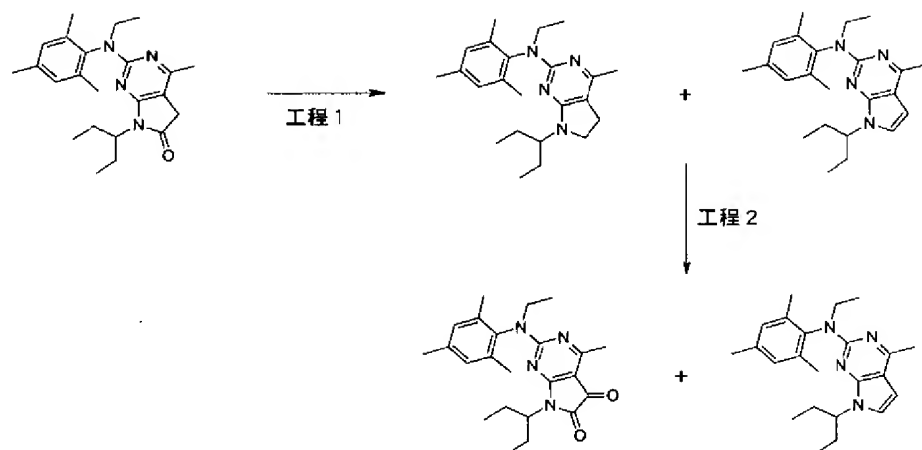
【００７８】

ジオキサン（２ｍｌ）中、７－（１－エチループロピル）－２－【エチルー（２，４，６－トリメチルーフェニル）－アミノ】－４－メチルー５，７ジヒドロ－ピロロ【２，３－ｄ】ピリミジン－６－オン（０．１５ｇ）、２－イソシアネートプロパン（０．０４２ｇ）及びナトリウムビス（トリメチルシリル）アミドの混合物を８５℃で１６時間攪拌した。水を加え、生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸アンモニウム／アセトニトリル）で精製し、７－（１－エチループロピル）－２－【エチルー（２，４，６－トリメチルーフェニル）－アミノ】－４－メチルー６－オキソ－６，７ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ【２，３－ｄ】ピリミジン－５－カルボン酸イソプロピルアミド（０．１１４ｇ）を得た。

【００７９】

実施例１９





エチルー【7-(1-エチループロピル)-4-メチル-7H-ピロロ【2,3-d】ピリミジン-2-イル】-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミン(1-008)の合成

#### 【0080】

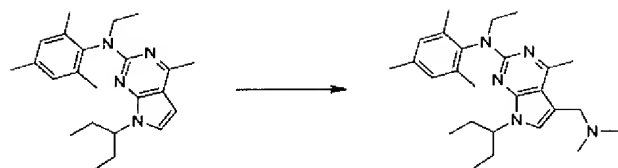
(工程1)窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(20ml)中、7-(1-エチループロピル)-2-【エチルー(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミノ】-4-メチル-5,7ジヒドロピロロ【2,3-d】ピリミジン-6-オン(1g)を0℃で攪拌した。1M ボラン-テトラヒドロフラン錯体テトラヒドロフラン溶液(12.5ml)を滴下し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。メタノール/酢酸 1:1を加え、溶媒を留去した。残渣を水に溶解させ、炭酸カリウムでアルカリ性にした後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下濃縮し、エチルー【7-(1-エチループロピル)-4-メチル-6,7ジヒドロ-5H-ピロロ【2,3-d】ピリミジン-2-イル】-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミン(60%)及びエチルー【7-(1-エチループロピル)-4-メチル-7H-ピロロ【2,3-d】ピリミジン-2-イル】-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミン(32%)の混合物(1g)を得た。この残渣はこれ以上の精製は行わなかった。

#### 【0081】

(工程2)ジクロロメタン中、エチルー【7-(1-エチループロピル)-4-メチル-6,7ジヒドロ-5H-ピロロ【2,3-d】ピリミジン-2-イル】-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミン(60%)及びエチルー【7-(1-エチループロピル)-4-メチル-7H-ピロロ【2,3-d】ピリミジン-2-イル】-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミン(32%)の混合物(1g)及び二酸化マンガン(IV)(5g)を室温で76時間攪拌した。反応混合物をデカライトを用いて濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ジクロロメタン/メタノール=98:2)で精製し、エチルー【7-(1-エチループロピル)-4-メチル-7H-ピロロ【2,3-d】ピリミジン-2-イル】-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミン(0.119g)及び7-(1-エチループロピル)-2-【エチルー(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミノ】-4-メチル-7H-ピロロ【2,3-d】ピリミジン-5,6-ジオンを得た。

#### 【0082】

実施例20



【5-ジメチルアミノメチル-7-(1-エチルプロピル)-4-メチル-7H-ピロロ【2,3-d】ピリミジン-2-イル】-エチル-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミン(1-014)の合成

#### 【0083】

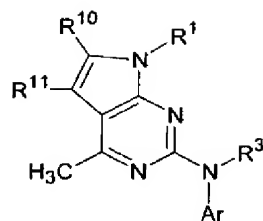
ホルムアルデヒド、37wt%溶液(0.5ml)を室温で攪拌した。ジメチルアミン水溶液を加え、その反応混合物を15分攪拌した。エチル-【7-(1-エチルプロピル)-4-メチル-7H-ピロロ【2,3-d】ピリミジン-2-イル】-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミン(0.05g)のメタノール(0.5ml)液を加え、反応混合物を60℃で3時間攪拌した。水を加え、生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(溶出液：酢酸アンモニウム／アセトニトリル)で精製し、【5-ジメチルアミノメチル-7-(1-エチルプロピル)-4-メチル-7H-ピロロ【2,3-d】ピリミジン-2-イル】-エチル-(2,4,6-トリメチルフェニル)-アミン(0.015g)を得た。

#### 【0084】

実施例1-20で得られた化合物及び実施例1-20と同様の操作にて得られた化合物を表1-6に示した。


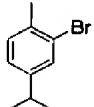

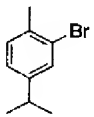
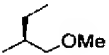
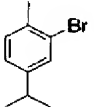

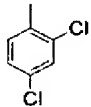

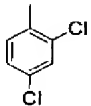

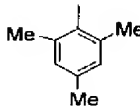

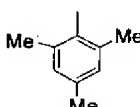
#### 【0085】

表 1 \*1



Com. No.	Ex. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>	Ar	MS	R.T. (分)
1-001	5		Et	H	H		ESI 463 (M <sup>+</sup> +1)	14.0
1-002	5		Et	H	H		ESI 431 (M <sup>+</sup> +1)	7.3
1-003	4		Et	H	H		EI 442 (M <sup>+</sup> )	19.4
1-004	4		Et	H	H		ESI 481 (M <sup>+</sup> +Na)	12.4
1-005	5		Et	H	H		ESI 411 (M <sup>+</sup> +1)	9.9
1-006	5		Et	H	H		EI 378 (M <sup>+</sup> )	6.0
1-007	4		Et	H	H		EI 390 (M <sup>+</sup> )	14.9
1-008	19		Et	H	H		ESI 365 (M <sup>+</sup> +1)	19.2

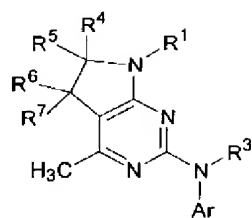
【表 1 - 2】

1-009	3		H	H	H		ESI 435 ( $M^+ + 1$ )	11.0
1-010	3		H	H	H		ESI 403 ( $M^+ + 1$ )	6.2
1-011	3		Et	H	H		ESI 481 ( $M^+ + Na$ )	11.8
1-012	3		H	H	H		ESI 383 ( $M^+ + 1$ )	8.3
1-013	3		H	H	H		EI 350 ( $M^+$ )	5.2
1-014	20		Et	H	$CH_2NMe_2$		ESI 444 ( $M^+ + Na$ )	10.2
1-015	10		Et	H	Me		ESI 401 ( $M^+ + Na$ )	20.5

\*1: Com. No. = 化合物番号、Ex. No. = 実施例番号、Me = メチル、Et = エチル、  
R.T. = HPLC 上の保持時間、HPLC 条件: Capcell Pak UG120,  
4.6 mm × 150 mm, Shiseido; 流速: 1.0 ml/min; 移動相: アセトニトリル / 0.05M  
酢酸アンモニウム水溶液 (80 : 20)、アンモニア水又は酢酸を用いて溶媒の pH を  
7.4 に合わせた。


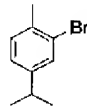

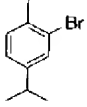

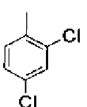

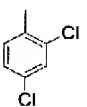

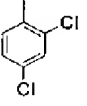

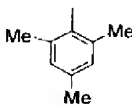
【 0 0 8 6 】

【表 2 - 1】

表 2<sup>-1</sup>

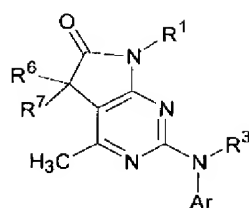
Com. No.	Ex. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	Ar	MS	R.T. (分)
2-001	2		Et	H	H	H	H		ESI 465 (M <sup>+</sup> +1)	7.1
2-002	2		Et	H	H	H	H		ESI 433 (M <sup>+</sup> +1)	3.7
2-003	2		Et	H	H	H	H		ESI 445 (M <sup>+</sup> +1)	6.8
2-004	2		Et	H	H	H	H		ESI 381 (M <sup>+</sup> +1)	4.3
2-005	2		Et	H	H	H	H		ESI 413 (M <sup>+</sup> +1)	8.1
2-006	2		Et	H	H	H	H		ESI 393 (M <sup>+</sup> +1)	7.9
2-007	2		Et	H	H	H	H		ESI 367 (M <sup>+</sup> +1)	3.4
2-008	1		H	H	H	H	H		ESI 437 (M <sup>+</sup> +1)	10.5

【表 2 - 2】

2-009	1		H	H	H	H	H		ESI 405 ( $M^+ + 1$ )	5.0
2-010	1		H	H	H	H	H		ESI 417 ( $M^+ + 1$ )	10.7
2-011	1		H	H	H	H	H		ESI 353 ( $M^+ + 1$ )	4.7
2-012	1		H	H	H	H	H		ESI 385 ( $M^+ + 1$ )	8.4
2-013	1		H	H	H	H	H		ESI 365 ( $M^+ + 1$ )	10.9
2-014	10		Et	H	H	Mc	H		ESI 381 ( $M^+ + 1$ )	3.6


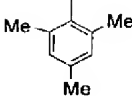


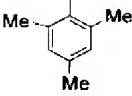


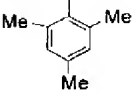

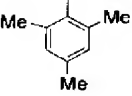


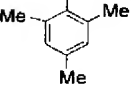


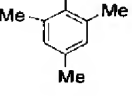


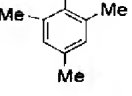

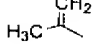
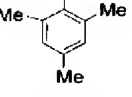


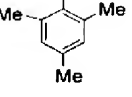

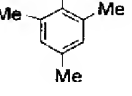



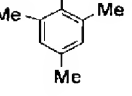
\*1: Com. No. = 化合物番号、 Ex. No. = 実施例番号、 Me = メチル、 Et = エチル、  
MS = マススペクトル、 ESI = electrospray ionization、 EI = electron ionization、  
R.T. = H P L C 上の保持時間、 H P L C 条件: Capcell Pak UG120、  
4.6 mm × 150 mm、 Shiseido; 流速: 1.0 ml/min; 移動相: アセトニトリル /  
0.05M 酢酸アンモニウム水溶液 (80 : 20)、 アンモニア水又は酢酸を用いて溶媒の  
p H を 7. 4 に合わせた。

【 0 0 8 7 】

表 3\*<sup>1</sup>


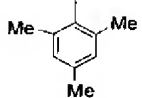

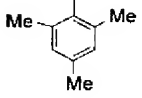


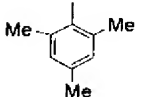
Com. No.	Ex. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	Ar	MS	R.T. (分)
3-001	8		Et	H	H		EI 380 (M <sup>+</sup> )	9.9
3-002* <sup>2</sup>	12		Et		H		ESI 480 (M <sup>++</sup> 1)	4.6
3-003* <sup>2</sup>	12		Et		H		ESI 466 (M <sup>++</sup> 1)	4.4
3-004* <sup>2</sup>	12		Et		H		ESI 464 (M <sup>++</sup> 1)	4.3
3-005* <sup>2</sup>	12		Et		H		ESI 452 (M <sup>++</sup> 1)	4.3
3-006* <sup>2</sup>	12		Et		H		ESI 490 (M <sup>++</sup> 1)	4.2
3-007	13		Et		H		ESI 503 (M <sup>++</sup> Na)	5.9
3-008	13		Et		H		ESI 503 (M <sup>++</sup> Na)	5.9

【表 3 - 2】

3-009	15		Et	Me	Me		EI 408 (M <sup>+</sup> +1)	17.1
3-010	14		Et		H		EI 423 (M <sup>+</sup> )	17.4
3-011	12		Et		H		ESI 460 (M <sup>+</sup> +Na)	5.5
3-012	9		Et	OH	Me		ESI 433 (M <sup>+</sup> +Na)	7.6
3-013	9		Et	OH			ESI 445 (M <sup>+</sup> +Na)	8.5
3-014	9		Et	OH			ESI 443 (M <sup>+</sup> +Na)	7.9
3-015	9		Et	OH			ESI 475 (M <sup>+</sup> +Na)	12.4
3-016	9		Et	OH			ESI 459 (M <sup>+</sup> +Na)	10.7
3-017	9		Et	OH			ESI 459 (M <sup>+</sup> +Na)	9.3
3-018	16		Et	Et	Et		ESI 437 (M <sup>+</sup> +1)	24.2
3-019	16		Et				ESI 483 (M <sup>+</sup> +Na)	23.7



【表 3 - 3】

3-020	9		Et	OH	Et		ESI 447 (M <sup>+</sup> +Na)	8.7
3-021	16		Et	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -			ESI 429 (M <sup>+</sup> +Na)	21.6
3-022	18		Et		H		ESI 488 (M <sup>+</sup> +Na)	5.8

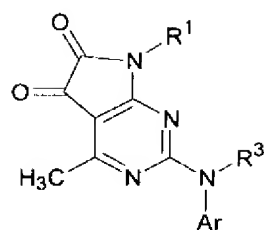
\*1: Com. No. = 化合物番号、 Ex. No. = 実施例番号、 Me = メチル、 Et = エチル、  
MS = マススペクトル、 ESI = electrospray ionization、 EI = electron ionization、  
R.T. = H P L C 上の保持時間、 H P L C 条件: Capcell Pak UG120、  
4.6 mm × 150 mm、 Shiseido; 流速: 1.0 ml/min; 移動相: アセトニトリル /  
0.05M 酢酸アンモニウム水溶液 (80 : 20)、アンモニア水又は酢酸を用いて溶媒の p H を  
7.4 に合わせた。

\*2: H P L C 条件: X Terra MS C18 2.5μm, 4.6 mm x 50 mm; Waters;  
流速: 1.2 ml/min; 移動相: A = 0.5 % 酢酸アンモニウム in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN (90/10);  
B = メタノール; C = アセトニトリル; gradient: 始まり: 90% A + 10%  
B; 終わり: 10% A + 90% C

【 0 0 8 8 】

【表 4】

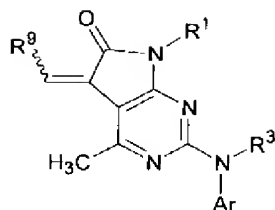
表4 \*1



Com. No.	Ex. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	Ar	MS	R.T. (分)
4-001	7		Et		ESI 417 (M <sup>+</sup> +Na)	7.9, 9.6
4-002	6		H		ESI 389 (M <sup>+</sup> +Na)	4.1

\*1: Com. No. = 化合物番号、 Ex. No. = 実施例番号、 Me = メチル、  
Et = エチル、 MS = マススペクトル、 ESI = electrospray ionization、  
R.T. = H P L C 上の保持時間、 H P L C 条件: Capcell Pak UG120、  
4.6 mm × 150 mm、 Shiseido; 流速: 1.0 ml/min; 移動相: アセトニトリル /  
0.05M 酢酸アンモニウム水溶液 (80 : 20)、アンモニア水又は酢酸を用いて溶媒の  
p H を 7 . 4 に合わせた。

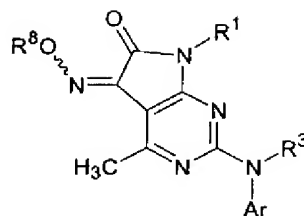
【 0 0 8 9 】

表5<sup>\*1</sup>

Com. No.	Ex. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>9</sup>	Ar	MS	R.T. (分)
5-001	17		Et			ESI 457 (M <sup>+</sup> +Na)	31.8, 42.2
5-002	17		Et			ESI 481 (M <sup>+</sup> +Na)	21.6, 38.1
5-003	17		Et			ESI 455 (M <sup>+</sup> +Na)	23.5, 26.2
5-004	17		Et			ESI 492 (M <sup>+</sup> +Na)	13.1, 16.7
5-005	17		Et			ESI 495 (M <sup>+</sup> +Na)	7.4, 9.4

\*1: Com. No. = 化合物番号、 Ex. No. = 実施例番号、 Me = メチル、 Et = エチル、  
 MS = マススペクトル、 ESI = electrospray ionization、 R.T. = H P L C 上の保持時間、  
 H P L C 条件: Capcell Pak UG120、 4.6 mm × 150 mm、 Shiseido; 流速: 1.0 ml/min;  
 移動相: アセトニトリル / 0.05M 酢酸アンモニウム水溶液 (80 : 20)、 アンモニア水  
 又は酢酸を用いて溶媒の p H を 7 . 4 に合わせた。

【表 6】

表 6<sup>\*1</sup>

Com. No.	Ex. No.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>8</sup>	Ar	MS	R.T. (分)
6-001	11		Et	H		ESI 432 (M <sup>+</sup> +Na)	7.8, 10.0

\*1: Com. No. = 化合物番号、 Ex. No. = 実施例番号、 Me = メチル、 Et = エチル、 MS = マススペクトル、 ESI = electrospray ionization、 R.T. = HPLC上の保持時間、 HPLC条件: Capcell Pak UG120、 4.6 mm × 150 mm、 Shiseido; 流速: 1.0 ml/min; 移動相: アセトニトリル / 0.05M 酢酸アンモニウム水溶液 (80:20)、 アンモニア水又は酢酸を用いて溶媒のpHを7.4に合わせた。

## 【0091】

## 試験例【CRF受容体結合実験】

受容体標品としてサル扁桃体膜を用いた。

<sup>125</sup>I標識リガンドとして<sup>125</sup>I-CRFを用いた。

<sup>125</sup>I標識リガンドを用いた結合反応は、The Journal of Neuroscience, 7, 88 (1987年)に記載された以下の方法で行った。

受容体膜標品の調製: サル扁桃体を10mM MgCl<sub>2</sub>及び2mM EDTAを含む50mM トリス塩酸緩衝液 (pH 7.0) でホモジナイズし、48,000×gで20分間遠心分離し、沈渣をトリス塩酸緩衝液で1度洗浄した。沈渣を10mM MgCl<sub>2</sub>、2mM EDTA、0.1%ウシ血清アルブミン及び100カリクレインユニット/ml アプロチニンを含む50mM トリス塩酸緩衝液 (pH 7.0) に懸濁し、膜標品とした。

CRF受容体結合実験: 膜標品 (0.3mg タンパク質/ml)、<sup>125</sup>I-CRF (0.2nM) 及び被験薬を、25℃で2時間反応させた。反応終了後、0.3%ポリエチレンイミンで処理したガラスフィルター (GF/C) に吸引濾過し、ガラスフィルターを0.01% TritonX-100を含むリン酸緩衝化生理食塩水で3度洗浄した。洗浄後、濾紙の放射能をガンマカウンターにて測定した。

1μM CRF存在下で反応を行った時の結合量を、<sup>125</sup>I-CRFの非特異結合とし、総結合と非特異結合との差を特異結合とした。一定濃度 (0.2nM) の<sup>125</sup>I-CRFと濃度を変えた被験薬を上記の条件で反応させることで抑制曲線を得、この抑制曲線から<sup>125</sup>I-CRF結合を50%抑制する被験薬の濃度 (IC<sub>50</sub>) を求めた。

その結果、200nM以下のIC<sub>50</sub>値を示す代表的化合物として化合物1-003、1-004、1-008及び1-011を例示できることが明らかとなった。

## 【0092】

## 発明の効果

本発明によって、CRF受容体に高い親和性を有する化合物が提供された。これらの化

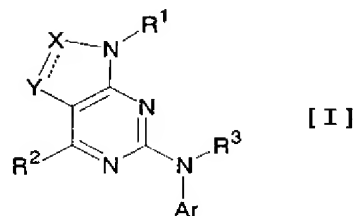
合物はCRFが関与すると考えられる疾患、例えばうつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症、過敏性腸症候群、睡眠障害、てんかん、皮膚炎、統合失調症等に有効である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 C R F が関与すると考えられる疾患、例えばうつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患、脱毛症、過敏性腸症候群、睡眠障害、てんかん、皮膚炎、統合失調症等に有効な治療薬及び予防薬として C R F 受容体拮抗物質を提供すること。

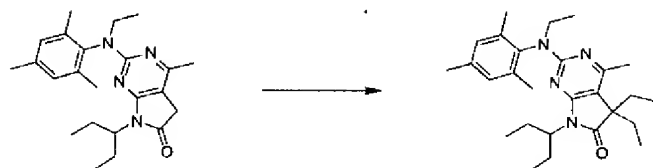
【解決手段】 式 [ I ]



で表されるピロロピリミジン誘導体が C R F 受容体に高い親和性を有し、C R F が関与していると考えられる疾患に有効である。

【書類名】 誤訳訂正書  
 【整理番号】 DA-03631  
 【あて先】 特許庁長官 殿  
 【事件の表示】  
     【出願番号】 特願2004- 61555  
 【特許出願人】  
     【識別番号】 000002819  
     【氏名又は名称】 大正製薬株式会社  
 【代理人】  
     【識別番号】 100066692  
     【弁理士】  
     【氏名又は名称】 浅村 皓  
 【誤訳訂正1】  
     【訂正対象書類名】 明細書  
     【訂正対象項目名】 0 0 7 3  
     【訂正方法】 変更  
     【訂正の内容】  
         【0 0 7 3】

実施例 1 6



5, 5-ジエチル-7-(1-エチル-プロピル)-2-[エチル-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-アミノ]-4-メチル-5, 7-ジヒドロ-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン(3-018)の合成

【訂正の理由等】

電子送信を行うため、文字本文と反応式のイメージとを合成した際に、誤った反応式のイメージを挿入してしまった結果、誤記が生じました。そこで、外国語特許出願の出願時の明細書における正しい反応式に訂正します。

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 002901  
 【納付金額】 19,000円

出願人履歴

0 0 0 0 0 2 8 1 9

19900822

新規登録

東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号

大正製薬株式会社